

“INHIBITION DE LA TOUX”

à propos de quelques résultats concernant
une nouvelle préparation sédative de la toux

THÈSE

Présentée

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

de LYON

et soutenue publiquement le 30 Novembre 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Paul BORREDON

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 27 Août 1937

à LE BLANC (Indre)



LYON

Imprimerie R. GAUTHIER

35, Rue Viala

1962

“INHIBITION DE LA TOUX”

A propos de quelques résultats
concernant une nouvelle préparation
sédatrice de la toux



Digitized by the Internet Archive
in 2026

“INHIBITION DE LA TOUX”

à propos de quelques résultats concernant
une nouvelle préparation sédative de la toux

THÈSE

Présentée

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON

et soutenue publiquement le 30 Novembre 1962
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Paul BORREDON

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 27 Août 1937

à LE BLANC (Indre)



LYON

Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1962

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire M. J. LEPINE - Doyen M. H. HERMANN
Membre de l'Institut Correspondant de l'Institut

Assesseurs..... MM. M. LEVRAT, L. REVOL

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT,
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS.

PROFESSEURS

PhysiologieMM. HERMANN.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âgeMM. BERNHEIM.
Clinique urologique CIBERT.	Biologie médicale et pharmacodynamie JOURDAN.
Physique biologique, PONTIUS (dét. à Beyrouth).	Clinique chirurgicale C BERTRAND.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale..... DECHAUME.	Chimie analytique pharmaceutique BADINAND.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire ROCHET.	Pharmacochimie et pharmacologie DREVON.
Clinique des maladies infectieuses JEUNE	Médecine légale et odontologie.. ROCHE.
Chimie organique et toxicologie CHAMBON.	Parasitologie et pathologie exotique COUDERT.
Clinique chirurgicale B WERTHEIMER.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audiophonologie MOUNIER-KUHN.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale GONIN	Clinique ophtalmologique PAUFIQUE.
Clinique médicale B PAUPERT-RAVAULT	Clinique dermatologique et syphiligraphique et allergologique THIERS.
Clinique et prophylaxie cardiovasculaires FROMENT.	Clinique de pneumo-phthisiologie BRUN.
Clinique médicale C CROIZAT.	Clinique traumatologique des membres CREYSSSEL J.
Chimie biologique et médicale.. ENSELMÉ.	Cancérologie DARGENT.
Clinique chirurgicale A MALLET-GUY.	Anatomie pathologique GUICHARD.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile .. GUILLEMINET.	Pathologie générale et expérimentale GIRARD P.
Pharmacie galénique et matière médicale REVOL.	Anatomie LATARJET.
Clinique gynécologique POLLOSSON.	Pathologie chirurgicale PEYCELON.
Clinique obstétricale PIGEAUD.	Thérapeutique GIRARD M.
Médecine du travail BOURRET.	Pathologie médicale VACHON.
Clinique médicale LEVRAT C.	Physio-pathologie des voies respiratoires GALY.
Hygiène et action sanitaire et sociale SOHIER.	Histologie et embryologie PAPILLON
Physiologie et Pathologie Obstétricales... BANSSILLON	Radiologie MONNET Paul
Physiologie CHATONNET.	Bactériologie GUINET.
Botanique et cryptogamie NETIEN.	Clinique des maladies endocrinologiques

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine MM. BERGER.	
Technologie Pharmaceutique DORCHE.	
Bactériologie BERTOYE A.	
Physiologie CIER J.-F.	
Clinique de Chirurgie Orthopédique..... TRILLAT	
Clinique Stomatologie FREIDEL	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

ParasitologieMM. ROMAN.	Chimie organique et toxicologie.MM. PERROT.
Pharmacie chimique et pharmacologie CIER A.	

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MÉDECINE		Anatomie pathologique MM. TOMMASI Michl
Anatomie pathologique FE ROLDI.		Hygiène RIFFAT Georges
Chimie biologique et médicale.. CREYSSSEL R.		Pathologie expérimentale JUVET Michel
Anatomie DUROUX Em I		Hématologie FAVRE-GILLY Jean
Thérapeutique BRETTE R né		
Histologie et embryologie DUMONT L.		PHARMACIE
Hygiène THIVOLET J.		Botanique et Cryptogamie ODDOUX.
Parasitologie GARIN J.-P.		Chimie analytique..... MALLEIN René
Physique MORET R.		Chimie biologique GRAS Jean
Anatomie BOUCHET Alain		Physique PEYRIN Jean-Olivier

AGREGES EN EXERCICE

Médecine généraleMM. PONT.	Médecine légale COLIN.
— VIGNON.	Médecine du Travail TOLOT.
— REVOL Louis.	Neurologie et Psychiatrie GUYOTAT.
— PLAUCHU.	— SCHOTT.
Médecine générale TRAGER.	Obstétrique DUMONT Martial.
Chirurgie générale MARION Pierre.	Ophtalmologie BONAMOUR.
Chirurgie générale MICHAUD.	Urologie DURAND Louis.
Chirurgie générale JAUBERT	Médecine générale GARDE Alexandre
— de BEAUJEU.	— PERRI André
— SAUTOT.	— LARBRE François
— GUILLEMIN.	— MORNEX René
Obstétrique BURTHIAULT.	— NORMAND Jean
Oto-rhino-laryngologie GIGNOUX.	Chirurgie générale MARET Gilbert
Pédiatrie FRANÇOIS.	— DESCOTES Jacques
Médecine générale DEVIC Michel	— CHASSARD J.-L.
— DESPIERRES Ch.	Electro-Radiologie ALLEGRE Georges
Chirurgie générale de MOURGUES.	Neuro-chirurgie HUGONNIER R.
— FRANCHILLON.	Ophtalmologie FAYSE Robert
— SAUBIER.	Orthopédie GAILLARD Jean
Dermatologie COLOMB.	Oto-Rhino-Laryngologie KALB Jean-Claude
	Pneumo-Phthisiologie.....

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Professeur GALY

Assesseurs: J.-F. CIER, R. BRETTE, A. CIER

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE GALY

Professeur de Physio-Pathologie des voies respiratoires

Il nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

Qu'il veuille trouver ici l'hommage de
notre profond respect.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-F. CIER

Qui a bien voulu nous guider pour
l'élaboration d'une partie de ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CIER

MONSIEUR LE DOCTEUR R. BRETTE

Maître de Conférences - Agrégé

Nous les remercions de l'honneur
qu'ils nous font de juger notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBIN

Nous l'avons souvent sollicité. Nous l'avons fréquemment dérangé. Il nous a toujours accueilli avec la plus grande courtoisie et pour nous prodiguer les conseils les plus précieux. Ce travail lui doit beaucoup ; qu'il veuille trouver ici tous nos remerciements.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT J. ROUMAGOUX

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

*Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

Vous nous avez fait le grand honneur de vous intéresser à ce travail. Vous en avez permis la réalisation. Vous en avez inspiré les conclusions. Vous nous avez reçu avec simplicité et toujours pour nous donner les indications précises qui nous ont permis de mener à bien cette étude. Veuillez trouver ici l'hommage de notre profond respect et de notre gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE H. PIROLLET

Assistant des Hôpitaux Militaires

Vous avez dès le début manifesté de l'intérêt pour cette étude. Vous nous avez donné avec gentillesse de précieux conseils. Veuillez accepter tous nos remerciements.

A TOUT LE PERSONNEL
DU SERVICE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE
DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES
ET EN PARTICULIER A MESSIEURS LES INTERNES
ET A MESDAMES ET MESDEMOISELLES
LES INFIRMIERES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL DELATOUR

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

• *Chef du Service d'Oto-Rhino-Laryngologie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes*

Pendant six mois passés dans votre service, vous nous avez montré comment on peut être grand chirurgien tout en restant homme de cœur d'une bienveillance extrême.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL J. GIRARD

Médecin et Spécialiste des Hôpitaux Militaires

*Chef du Service de Dermatologie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes*

Au cours du stage interne que j'ai effectué dans votre service, vous avez souligné pour moi que la jeunesse est un état de l'esprit et que lorsque dans cet état s'allie l'esprit de géométrie à l'esprit de finesse, la clinique devient technique rigoureuse tout en restant art médical.

A NOS MAÎTRES

DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDE
AU COURS DE NOS ETUDES

EN PARTICULIER A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE RESAL

Qui nous a toujours manifesté beaucoup de bienveillance.

A NOS CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE

*« ...les crachats livides, les sanguinolents,
les fétides et les bilieux sont tous mauvais,
mais quand ils sortent bien c'est avantageux ».*

HIPPOCRATE, Les Aphorismes.

PLAN

CHAPITRE I.

Définition.

Description de la secousse de toux.

Coordination du réflexe tussigène.

- | | | |
|--|---|-------------|
| — les zones réflexogènes | } | topographie |
| | | récepteurs |
| — les voies centripètes, | | stimuli |
| — les centres : mise en jeu du centre expiratoire, | | |
| — les voies centrifuges, | | |
| — les organes effecteurs. | | |

Rôle de la toux dans le processus de l'expectoration.

Les catégories cliniques de la toux	}	toux à respecter
		toux à traiter

Nocivité de la toux.

CHAPITRE II.

Les différents points d'impacts des médicaments utilisés contre la toux.

Une nouvelle préparation à point d'impact central :

C 10 611 Ba.

— toxicité,

— propriétés pharmacodynamiques.

CHAPITRE III.

Action sur la toux provoquée chez l'homme.

— travaux de TIFFENEAU : aérosols d'acétylcholine,

— travaux d'ARCHIBALD, SLIPP et SHANE : aérosols d'acide citrique.

CHAPITRE IV.

Résultats cliniques rapportés par différents auteurs.

- étude statistique (R. TIFFENEAU),
- préparation à la bronchographie (G. DUMON),
- résultats obtenus dans divers services hospitaliers :
 - deux services de pneumologie,
 - un service anti-cancéreux,
- quelques résultats en pédiatrie.

CHAPITRE V.

Résultats de 35 observations personnelles.

- tableaux des observations,
- remarques à leur propos,
- critique de la prise des observations,
- tolérance et effets secondaires observés,

CHAPITRE VI.

Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Selon la définition qu'en donnent GARNIER et DELAMARE dans leur dictionnaire des termes techniques de médecine, la toux apparaît comme une expiration brusque, saccadée et bruyante, tantôt volontaire, tantôt réflexe et due alors le plus souvent à une irritation du pneumogastrique par une affection quelconque des voies respiratoires.

Depuis 1916, avec CHAUSSE et H. MAGNE, une secousse de toux se décrit classiquement en trois phases :

— la première phase, préparatoire, consiste en une inspiration courte, profonde, caractérisée par l'augmentation des diamètres thoraciques et abdominaux : il se crée un appel d'air dans le système broncho-pulmonaire (durée 1 seconde à 1 seconde $1/2$, parfois moins) ;

— la deuxième phase ou phase de mise en tension, comporte la fermeture de la glotte et le début de la contraction des muscles expirateurs, ce qui se manifeste par une légère diminution des diamètres thoraciques et abdominaux et se traduit par une augmentation considérable de la pression de l'air retenu dans les voies respiratoires sous-glottiques — (durée $1/4$ à $1/5$ de seconde) ;

— la troisième phase ou phase d'expulsion : il se produit une ouverture brutale de la glotte pendant que les muscles expirateurs achèvent leur contraction — (durée 6 à $7/10$ de seconde). — L'air est expulsé avec une vitesse élevée par le larynx, puis par la bouche en créant un bruit caractéristique. Le volume d'air ainsi expulsé varie chez l'homme de 1 l. à $1,5$ l. D'après les données de ROHRER et de GEIGEL, le courant aérien atteint des vitesses de 100 m./seconde et plus dans les voies respiratoires, ce qui

correspond à une pression intra-thoracique initiale de 150 à 160 mm. de mercure. Comparées à l'échelle de Beaufort ces vitesses dépassent largement celles de la tempête et de l'ouragan, surtout au niveau de la glotte, qui représente un rétrécissement de la voie respiratoire.

La quinte de toux est donc une succession plus ou moins rapide d'inspirations courtes et profondes et d'expirations brusques et explosives qui résultent d'une participation active des muscles de l'expiration forcée.

Coordination du réflexe de la toux :

Il nous faut considérer la mise en jeu de l'arc réflexe c'est-à-dire successivement :

- les zones réflexogènes ;
- les voies centripètes ;
- les centres ;
- les voies centrifuges ;
- les organes effecteurs.

1° Les zones réflexogènes.

Elles sont essentiellement situées dans les régions innervées par le nerf vague dont la section supprime le réflexe de la toux.

Les zones les plus sensibles, comme l'a montré l'usage de la bronchoscopie, sont :

- la muqueuse laryngée en-dessous des cordes vocales, territoire innervé par le nerf laryngé supérieur ;
- les régions des bifurcations de la trachée et des grosses bronches.

Le reste de la muqueuse bronchique est aussi une zone réflexogène mais le seuil d'excitabilité y est habituellement plus élevé que dans les zones tussigènes électives. Quant au parenchyme pulmonaire il est muet, comme l'ont montré AMEUILLE et SHELD qui, injectant du lipiodol par

voie transpariétale dans une caverne pulmonaire, ne déclenchent la toux que lorsque le produit atteint les bronches principales.

La stimulation d'autres territoires peut également déclencher la toux :

- les fosses nasales (Trijumeau) ;
- le pharynx dans la zone située derrière les piliers postérieurs (glosso-pharyngien) ;
- l'irritation de la plèvre et du diaphragme (la toux est un symptôme banal des pleurésies) ;
- l'inflammation et la compression des organes du médiastin et des hiles (la toux des adénopathies trachéo-bronchiques) ;
- la compression du sinus carotidien mettant en jeu le nerf de Hering véhiculé par le glosso-pharyngien ;
- la stimulation mécanique des conduits auditifs externes ;
- les organes sous-diaphragmatiques : on connaît la « toux hépatique » des abcès, des kystes hydatiques, des lithiases biliaires ; la toux des splénomégaliques ; la toux de la stase alimentaire stomacale ; enfin la « toux utéro-ovarienne » et même la « toux vermineuse » des parasitoses intestinales.

Si la topographie des zones réflexogènes est bien connue, il n'est pas démontré encore qu'elles renferment des récepteurs spécifiques bien que les histologistes aient décrit dans l'arbre trachéo-bronchique et le tissu pulmonaire toute une série d'organes récepteurs différents.

Sur le plan physiologique on peut avec WIDDICOMBE distinguer trois sortes de récepteurs tussigènes.

a) Des récepteurs insensibles aux agents chimiques irritants mais sensibles aux stimulations mécaniques minimales et dont la topographie correspond tout à fait à la répartition des zones tussigènes électives. WIDDICOMBE suppose que ces éléments correspondent aux terminaisons

épithéliales et subépithéliales décrites par ELFTMAN, LARSELL et Dow.

b) Des récepteurs sensibles aux variations de pression intra-trachéales tendant à augmenter la pression dans les voies aériennes et à les distendre. Ces récepteurs peuvent être confondus avec les organes neuro-musculaires, récepteurs d'élongation pulmonaire qui sont à l'origine du réflexe d'Hering et Breuer. C'est ainsi qu'une succession de mouvements respiratoires amples peut déclencher la toux.

c) Des récepteurs insensibles aux stimulations mécaniques mais excités de manière précise par les agents chimiques et irritants.

En règle générale la stimulation de ces récepteurs est d'ordre mécanique :

— contact avec une sécrétion bronchique anormale par sa viscosité ou par son volume ;

— contact avec les sécrétions rhino-pharyngées qui tombent dans le tractus aérien ;

— épines irritatives locales : toux des végétations adénoïdes ; cas cité par AMEUILLE, d'une femme affligée depuis plusieurs années d'une toux opiniâtre et chez qui la cautérisation d'une zone précise du pharynx entraîne l'extinction définitive de la toux ;

— corps étrangers — poussières.

Un stimulus chimique important doit être signalé, c'est la fumée de tabac : comme le fait remarquer PALEY « il ne saurait être question de soigner la toux d'un fumeur qui ne veut pas cesser de fumer ».

Enfin, il faut souligner un point très important en clinique, c'est que des stimuli minimes peuvent déclencher la toux dans le cas d'une augmentation pathologique de la sensibilité d'une zone réflexogène quelconque. Cette diminution du seuil d'excitabilité de la zone réflexogène est due le plus souvent à l'œdème inflammatoire.

Elle se traduit par une toux sèche non productive. Ainsi, au cours des bronchoscopies, le simple badigeonnage à l'adrénaline de zones laryngées ou trachéales où la muqueuse apparaît œdématiée et inflammatoire, suffit à suspendre la toux. De même, les antihistaminiques et la cortisone agissent sur la toux, en facilitant la résorption de l'œdème.

2° Les voies centripètes.

Elles sont essentiellement représentées par le pneumogastrique sensitif (rameau pharyngé, rameau laryngé supérieur, rameaux trachéaux, rameaux cardio-vasculaires et digestifs).

Les nerfs Trijumeau et glosso-pharyngien véhiculent les importantes voies afférentes provenant des voies aériennes supérieures.

Les nerfs intercostaux et le phrénique avec les fibres de la sensibilité pleurale et diaphragmatique jouent un rôle non négligeable.

Enfin dans le système orthosympathique cheminent des fibres afférentes provenant des viscères et, du moins chez le chien et le chat, certaines fibres provenant des voies respiratoires.

3° Les centres.

En dernière analyse ce qui apparaît uniquement typique dans la toux c'est « l'expiration active et audible » comme le fait remarquer K. BUCHER. L'inspiration initiale courte et profonde n'est pas constante et le stade de fermeture temporaire de la glotte peut lui aussi manquer dans certaines catégories de toux.

La toux ne comprenant somme toute que des mécanismes respiratoires, on est forcé d'admettre l'intervention des centres respiratoires situés dans le plancher du

IV^e ventricule au sein du système réticulé bulbo-protubérantiel. Il s'agit d'un système diffus, fait d'un enchevêtrement de cellules nerveuses, où il est difficile, même avec les méthodes stéréotaxiques modernes, de localiser avec précision tel ou tel centre réflexe que les autres méthodes de la physiologie permettent de situer dans cette région.

Selon le schéma de PITTS, basé sur des expériences réalisées chez le chat et confirmé chez l'homme par la confrontation des troubles respiratoires observés chez les poliomyélitiques avec les lésions anatomiques reconnues à l'autopsie, on peut considérer l'existence de trois formations centrales respiratoires.

— au niveau du bulbe :

- une formation centrale inspiratoire antérieure et profonde ;
- une formation centrale expiratoire postérieure et superficielle.

— au niveau de la protubérance :

- le centre pneumotaxique de Lumsden.

Ces centres fonctionnent de manière automatique et cet automatisme est essentiellement modulé par la pression du CO_2 (Pa CO_2) et la concentration en ions H^+ du sang artériel auxquelles s'ajoutent les influx centripètes des nerfs de Hering et de Ludwig-Cyon, nerfs baro et surtout chémo-sensibles. D'autre part, s'il existe une certaine rythmicité intrinsèque dans le fonctionnement des centres respiratoires, on admet généralement actuellement, néanmoins, que la rythmicité respiratoire est avant tout d'origine réflexe.

Le centre inspiratoire bulbaire posséderait une activité tonique permanente. La distension inspiratoire du poumon (réflexe de Hering et Breuer) et celle de la cage (réflexes de Fleish) déterminent sur les voies afférentes bulbaires, représentées en particulier par le pneumogastrique, une volée d'influx qui viennent exciter le centre

expiratoire. Le fonctionnement de celui-ci inhibe, par association intercentrale, l'activité tonique du centre inspiratoire et il se produit alors une expiration passive. Quant au pneumotaxique il est considéré comme un interrupteur de secours mis en jeu par l'activité du centre inspiratoire et capable d'exciter à son tour le fonctionnement du centre expiratoire.

La toux apparaît alors comme un mode de réaction particulier des centres respiratoires, dû à la mise en jeu réflexe du centre expiratoire qui détermine une expiration active forcée alors que normalement l'expiration est passive.

L'inspiration initiale profonde apparaît comme un adjuvant de la mise en jeu du centre expiratoire par la voie du réflexe d'Hering et Breuer. Quant à la fermeture de la glotte nous savons qu'avec chaque expiration les voies respiratoires se rétrécissent en partie passivement du fait de la structure bronchique et en partie activement sous l'influence du pneumogastrique moteur. Cette augmentation de la résistance à l'expiration induit par voie réflexe une activation du centre expiratoire. Ainsi la fermeture de la glotte entre dans le cadre des réflexes de résistance respiratoire et apparaît elle aussi comme un adjuvant réflexe de l'apparition d'une forte secousse expiratoire.

L'activation du centre expiratoire se fait électivement par l'intermédiaire du pneumogastrique. BORISON par la méthode stéréotaxique déclenche régulièrement des accès de toux caractéristiques en excitant électriquement un noyau sensitif du vague : le faisceau solitaire dans le territoire dorso-latéral du bulbe. Notons d'ailleurs que le noyau ambigu moteur du vague en avant et en dedans, le faisceau solitaire et le noyau sensitif dorsal du vague en arrière et en dehors sont en contact étroit avec les formations respiratoires bulbaires.

Ces notions permettent de comprendre pourquoi des antitussifs à action centrale comme la morphine et ses dérivés, qui sont en pratique les produits les plus actifs

contre la toux, possèdent, à partir de certaines doses, des effets dépresseurs respiratoires qui risquent chez les emphysémateux par exemple de faire basculer ces malades dans la défaillance respiratoire aiguë. Un critère d'un bon antitussif est donc l'existence d'une marge suffisante entre les doses actives sur la toux et celles actives sur la respiration, or chez l'enfant la sensibilité des centres respiratoires est très grande en particulier aux dérivés opiacés.

Dans le névraxe les centres bulbo-protubérantiels ne sont pas isolés mais il existe d'importantes interconnexions centrales avec en particulier les centres corticaux et sous-corticaux. On sait que la toux est éminemment influençable par la volonté et ceci a permis dans certains sanatoria de procéder à l'éducation de la toux : le malade ne tousse plus qu'à bon escient c'est-à-dire pour ramener et obtenir l'expectoration. Mais cette influence des centres corticaux rend aussi difficile en clinique l'étude de l'action des produits présumés antitussifs. Enfin on connaît l'existence des toux psychogènes, tics des aliénés, toux coqueluchoïdes d'imitation chez l'enfant, « contagiosité » de la toux.

4° *Les voies centrifuges.*

Elles se divisent en deux catégories :

- le faisceau pyramidal = participation active et caractéristique des muscles striés de l'expiration ;
- le pneumogastrique moteur = contraction de la musculature lisse de l'arbre trachéo-bronchique et fermeture de la glotte.

5° *Les organes effecteurs.*

Ce sont les muscles de l'expiration forcée :

essentiellement les muscles de la sangle abdominale :

- muscles droits ;
- muscles transverses ;
- petits et grands obliques.

— accessoirement :

- les intercostaux internes ;
- le trapèze et le grand dorsal ;
- le carré des lombes.

Il faut relever aussi l'intervention des muscles inspireurs et de la musculature lisse bronchique. Chaque accès de toux s'accompagne d'une broncho-constriction importante qui conditionne dans une large mesure l'efficacité de la toux liée à la vitesse du courant aérien expiratoire. Si au cours d'une intervention chirurgicale on touche la muqueuse d'une bronche, il se produit aussitôt un rétrécissement concentrique du lobe correspondant et DI RENZO qualifie de « toux locale » ce phénomène qu'il considère comme un équivalent mineur de la toux.

En somme l'efficacité de la toux dépend de l'intégrité des éléments qui interviennent dans les mouvements respiratoires.

Rôle de la toux dans l'expectoration

Le sens de la toux c'est l'expectoration. Trois éléments entrent en jeu dans ce processus :

- la sécrétion bronchique et la sécrétolyse ;
- les cils vibratils ;
- la ventilation pulmonaire et la toux.

La sécrétion bronchique provient de deux sources :

— les cellules caliciformes de la muqueuse trachéale et des bronches. Elles ne disparaissent que dans les bronches de très petit calibre. Elles élaborent un mucus épais par sécrétion holocrine.

— les glandes séro-muqueuses de la trachée et des bronches de gros et moyen calibre. Comme les glandes salivaires elles élaborent une sécrétion fluide sous l'influence du vague et une sécrétion plus épaisse sous l'influence de l'orthosympathique.

Les phénomènes inflammatoires qui peuvent survenir dans le chorion sous-épithélial, entraînent des modifications importantes de la sécrétion bronchique. Il se produit une exsudation de liquide séreux et albumineux, un passage d'éléments figurés et une métaplasie mucipare de l'épithélium et des glandes bronchiques.

Comme l'ont montré de nombreux auteurs et en particulier LAQUEUR et VON WENDT, BLUME et BREUNING, le poumon possède d'énormes possibilités de résorption. Si chez l'homme on peut évaluer la sécrétion bronchique à 150 cc. par 24 heures, une grande partie en est résorbée par le poumon lui-même. Ainsi la ligature d'une bronche lobaire n'entraîne pas d'accumulation du mucus celui-ci refluant dans les alvéoles où il est résorbé, par contre la pose de deux ligatures entraîne une distension du segment bronchique ligaturé par accumulation des sécrétions.

La couche superficielle de l'épithélium trachéo-bronchique est constituée de cellules ciliées. POLICARD et GALY ont montré que les cils sont animés d'un mouvement de fouet et qu'ils se meuvent à la fréquence de 3 à 10 vibrations par seconde chez l'homme dans une couche de liquide séreux de faible viscosité située sous une couche de mucus de haute viscosité. Les cils battent de façon synchrone, ce qui détermine des ondes de contraction successives qui déplacent le tapis muqueux superficiel. L'augmentation de la viscosité de la couche séreuse entrave le mouvement ciliaire ; l'alcool, l'éther, le chlorure d'éthyle inhibent aussi ce mouvement (bronchites post-narcotiques).

Ce qui est fondamental dans la progression des sécrétions bronchiques c'est la ventilation pulmonaire. Des expériences réalisées en particulier par GORDONOFF sur la trachée du cobaye, en éliminant le rôle de la respiration, montrent que par eux-mêmes les cils vibratils sont peu efficaces. Le processus de l'expectoration peut donc se concevoir ainsi : les cils vibratils sont des roulettes sur lesquelles glisse le tapis muqueux sous l'influence du courant aérien expiratoire renforcé par les mouvements des bronches qui, à l'expiration se raccourcissent et qui, en

même temps, du fait de la disposition spiralée de leur musculature ont tendance à se rétrécir. Mais il faut tenir compte aussi de l'existence d'un tonus broncho-constricteur d'origine vagale qui se renforce à l'expiration. Dans les syndromes broncho-plégiques où le muscle bronchique a perdu son tonus, le malade s'encombre rapidement.

Ainsi GORDONOFF a pu dire que « respirer c'est expectorer », quand la respiration est bonne, les sécrétions se meuvent bien dans l'arbre bronchique. La diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires des personnes âgées détermine chez elles la gravité des bronchites hivernales et HIPPOCRATE avait déjà remarqué que « les rhumes et les bronchites n'arrivent pas à coction chez les personnes très âgées ».

Normalement les sécrétions trachéo-bronchiques passent dans l'œsophage en suivant des gouttières dessinées par la saillie des faisceaux élastiques de la paroi. La vitesse de cheminement est faible : 1 cm. en 25 à 30 secondes. *Aussi la toux reste le mécanisme le plus efficace de l'expectoration* : elle met en œuvre des forces telles que dans la trachée on peut les comparer à un ouragan et l'ébranlement du thorax qu'elle détermine peut détacher et mettre en mouvement des masses de sécrétions très profondes. Ainsi il ne faut oublier comme le faisait remarquer MODELL « qu'il meurt plus de personnes faute de pouvoir tousser avec suffisamment de force que de personnes parce qu'elles toussent trop ».

Les catégories cliniques de la toux

En clinique on distingue essentiellement trois types de toux :

1° *La toux grasse* productrice qui s'accompagne du rejet de mucosités comme par exemple la toux du bronchectasique ou du bronchitique chronique. C'est la toux finale d'Ameuille qu'il importe de respecter car, comme le faisait déjà remarquer HIPPOCRATE dans les Aphorismes « dans les fièvres qui n'ont pas d'intermission, les crachats

livides, les sanguinolents, les fétides et les bilieux sont tous mauvais, mais quand ils sortent bien c'est avantageux » ; nous nous permettrons d'ajouter que pour qu'ils sortent bien il faut que le malade tousse.

2° *La toux sèche* ou toux d'irritation dans laquelle il n'y a rien à expectorer et dont la répétition entraîne fatigue, insomnie et même dénutrition si des vomissements l'accompagnent. La répétition de quintes de plus en plus rapides et rapprochées finit par déterminer un asynchronisme entre les mouvements de la glotte et les mouvements respiratoires et par produire une inspiration à glotte fermée qui entraîne le vomissement.

C'est la toux de la laryngite aiguë, de la pleurésie, des compressions trachéo-bronchiques, du pneumothorax, du rhume banal en sa période de crudité, c'est la toux non finaliste d'Ameuille qu'il faut traiter.

3° *Les toux mixtes*. — Elles sont réalisées par un certain nombre d'affections pulmonaires ou bronchiques dans lesquelles la répétition de la toux apparaît plus gênante qu'efficace étant donnée la quantité minime de l'expectoration rejetée. Telles sont les toux des fumeurs, de certains asthmes, des suppurations chroniques des voies aériennes supérieures, des cancers bronchiques.

° *Enfin la toux présente une certaine nocivité.*

Dans le cas de quintes sub-intrantes elle entraîne une hypoventilation pulmonaire.

D'après les travaux déjà anciens de GEIGEL, une toux chronique répétée une fois par minute pendant 10 heures, entraînerait une dépense énergétique de 1.250 calories qui correspond à une fatigue du sujet justifiant par elle-même l'emploi d'un antitussif.

Lors de la phase de mise en tension pulmonaire sous glotte fermée, il se produit une élévation importante de la pression intra-thoracique qui gêne considérablement la circulation de retour et le remplissage des cavités droites.

LENÈGRE et MAURICE, lors de cathétérisme des cavités droites, ont ainsi enregistré, à la faveur des quintes de toux, d'importantes augmentations des pressions intracavitaires. Ceci est particulièrement néfaste dans les bronchites chroniques où existe déjà un accroissement des résistances vasculaires au niveau de la circulation pulmonaire. Parfois même la forte élévation de la tension vasculaire produite par les quintes de toux peut provoquer une déchirure de vaisseaux sclérosés et même, chez l'enfant coquelucheux aux vaisseaux sains, on peut observer des hémorragies de la conjonctive. Cette gêne de la circulation veineuse retentit sur l'encéphale et, l'anoxémie qu'elle peut entraîner détermine parfois une syncope bénigne mais alarmante = l'ictus laryngé.

Ainsi, « calmer la toux n'a pas pour unique résultat de soulager le malade, mais encore c'est un véritable acte thérapeutique », comme l'ont écrit Fernand BEZANÇON et S.-L. de JONG.

CHAPITRE II

D'après ce que nous savons des mécanismes de la toux et de l'expectoration, on peut espérer calmer la toux en agissant au niveau des 5 maillons de l'arc réflexe. En fait, il apparaît tout de suite impossible, ou tout au moins peu commode, d'agir au niveau des voies efférentes ou au niveau des voies afférentes quoique J. PIÉRI et J. CASALONGA, aient décrit une technique de traitement des toux rebelles par infiltration novocaïnique, sous bronchoscopie et par voie transbronchique, du pneumogastrique et des plexus pulmonaires.

Mis à part les cas, malheureusement rares, où une thérapeutique étiologique peut être mise en œuvre, on utilise en pratique, dans le traitement de la toux, des drogues qui agissent au niveau des centres, des zones réflexogènes et de certains organes effecteurs.

1° Action au niveau des zones réflexogènes.

a) Au niveau des récepteurs.

— Anesthésie locale : pastilles de cocaïne que l'on fait sucer au malade avant un examen O.R.L. par exemple.

— Benzononatine = agirait sur les récepteurs d'élongation pulmonaire.

b) Au niveau d'une sécrétion bronchique anormale qui représente le stimulus princeps de la toux.

— Les fluidifiants = corps éliminés à la surface des bronches et qui y diminuent la viscosité des sécrétions.

Ce sont des corps très divers :

des sels : iodure de potassium, chlorure d'ammonium ;

des sucres : sucre de malt ;

des polyphénols : gaïacol ;

des polyalcools : hydrate de terpine.

— Les parasympathicolytiques comme l'atropine ou les sympathicolytiques comme la yohimbine qui inhibent la sécrétion bronchique d'origine nerveuse.

— Les anti-inflammatoires : agissent sur l'œdème du chorion de la muqueuse, important facteur des modifications de la sécrétion bronchique :

— cortisone et ses dérivés ;

— antihistaminiques.

2° Action au niveau des centres.

a) Au niveau des interconnexions centrales : les sédatifs comme le phénobarbital, les neuroleptiques et les tranquillisants dérivés de la phénothiazine.

b) Au niveau des synapses entre les voies afférentes et les centres bulbaires : les alcaloïdes de l'opium et de nombreux dérivés semi-synthétiques et synthétiques.

c) Les analeptiques comme le camphre et la CORAMINE, qui, en stimulant la fonction respiratoire, favorisent l'élimination des sécrétions agents stimulants de la toux.

3° Action au niveau de la musculature bronchique.

— Les antispasmodiques comme la papavérine et la théophylline.

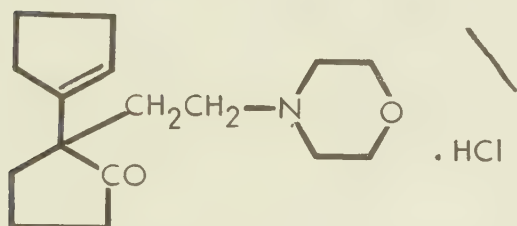
— Les parasympathicolytiques comme l'atropine ou les sympathicomimétiques comme l'éphédrine.

— Les antihistaminiques pouvant lever un bronchospasme histaminique.

Ainsi de nombreuses drogues possèdent différents points d'impacts sur l'arc réflexe de la toux et d'autre part de nombreuses substances sans rapport chimique entre elles

ont des propriétés antitussives comparables. Parmi les produits dont l'action s'exerce vraisemblablement au niveau de la transmission de l'influx entre la voie centripète et le centre expiratoire, nous citerons une nouvelle préparation C 10 611 Ba, commercialisée en France sous le nom d'EXOPAN, par les Laboratoires Ciba.

Le C 10 611 Ba. est le chlorhydrate de la 2 — (Δ^1 — cyclopentényl) — 2 — (β tétra hydro paroxazino éthyl) — cyclopentanone, de formule :



c'est une substance incolore, facilement soluble dans l'eau dont le point de fusion est de 210°C .

Toxicité

1° *Toxicité aiguë* (administration d'une dose unique).

On a étudié chez trois espèces animales : le lapin, la souris et le rat, la dose capable de tuer 90 à 100 % des animaux (D. L. 90/100) lors d'une administration unique par les voies intra-veineuses, sous-cutanées et per os.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU I

D.L. 90/100 de la préparation IO 611 Ba. Doses en mg./Kg.			
	Voies d'administration		
	I.V.	S.C.	P.O.
Lapin	70	300	1.000
Souris	130	1.200	
Rat		500	300

Le C 10 611 Ba. possède donc chez les animaux d'expérience une toxicité faible ou moyenne.

— chez le rat, par voie péritonéale, la dose capable de tuer 50 % des animaux (D. L. 50) est de 500 mg./kg.

— chez le lapin l'administration de la moitié ou du tiers de la dose létale amène un syndrome de paralysie flasque avec torpeur. On peut mettre en évidence de façon temporaire du myosis et du nystagmus.

— chez le chat et la souris, le tableau clinique de l'intoxication, comme chez le lapin, se révèle par des symp-

tômes d'inhibition centrale avec abolition des réflexes de posture et une torpeur accentuée pouvant aller jusqu'à la narcose. On n'observe pas l'érection de la queue de la souris, caractéristique de l'intoxication par la morphine, la codéine et les dérivés analogues (signe de Straub).

2° Toxicité sub-chronique (administrations répétées).

Elle a été étudiée chez le lapin et le rat.

— chez le lapin l'administration intra-veineuse de 17,5 mg./kg. et par jour (1/4 de la D. L. aiguë) ou de 7 mg./kg. et par jour (1/10 de la D. L. aiguë) pendant 10 à 21 jours est bien tolérée. L'autopsie pratiquée après la fin des essais de toxicité et l'étude histologique des différents organes internes ne montrent aucune particularité.

— chez le rat, l'administration de 100 mg./kg. de C 10 611 Ba. per os pendant 15 jours est également bien tolérée.

Propriétés pharmacodynamiques

1° Action sur la toux provoquée.

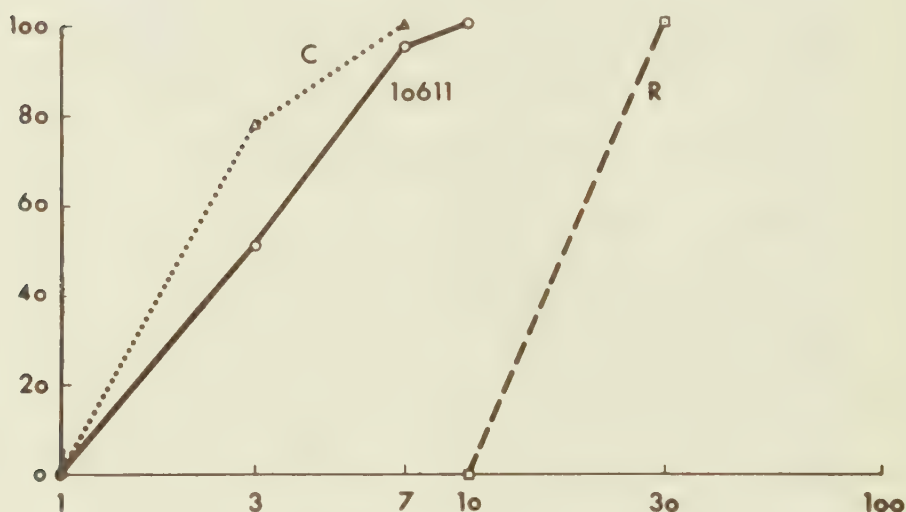
L'étude a été menée chez le chat. Le réflexe tussigène était déclenché par irritation de la bifurcation trachéale après mise en place d'une électrode permettant l'excitation électrique de la muqueuse pendant plusieurs minutes. Le chat était légèrement narcotisé à l'aide de 20 à 30 mg./kg. de Dial injecté par voie intra-péritonéale ou sous-cutanée.

On a étudié comparativement les effets de la codéine, de l'éther glycérogaïacolique (Résyl) et du C 10 611 Ba.

On constate que le C 10 611 Ba. exerce une action sédative de la toux, qui est légèrement inférieure à celle de la codéine.

cf. figure :

En ordonnées : pourcentage d'inhibition de la toux initiale.



En abscisses : doses en mg/kg.

FIGURE 2. — Action chez le rat de la codéine (C), du C 10 611 Ba et de l'éther glycérogaïacolique (RESYL) (R) sur la toux provoquée.

2° Action du C 10 611 Ba. sur la respiration.

a) Action sur la respiration normale.

Chez le lapin narcotisé à l'uréthane et soumis à des injections intra-veineuses de 3, 10 et 30 mg./kg. de C 10 611 Ba. on a enregistré :

- la fréquence respiratoire ;
- l'amplitude des mouvements respiratoires ;
- la durée de chacun des temps respiratoires.

On constate que la fréquence respiratoire augmente légèrement et que l'amplitude des mouvements respiratoires diminue dans une proportion minime. Par contre deux effets sont nets :

- augmentation de la durée du temps inspiratoire ;
- diminution de la durée du temps expiratoire.

Ces effets contrastent avec ceux de la morphine où, aux doses de 2 et 4 mg./kg., à une diminution de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires, s'associe un allongement considérable de la durée de l'expiration ce qui entraîne un allongement de la durée de chaque mouvement respiratoire.

b) *Action sur la régulation respiratoire vagale.*

On sait que l'activité des centres respiratoires est placée sous le contrôle du volume pulmonaire par l'intermédiaire du réflexe de Hering et Breuer dont la voie afférente est le vague.

Le test d'occlusion de la trachée selon HEAD, pratiqué chez le lapin narcotisé, permet d'étudier quantitativement l'action réflexe vagale sur la respiration. Cette méthode consiste à obturer la trachée :

— soit à la fin d'une inspiration (moment où le poumon occupe son plus grand volume) ce qui, en cas de régulation vagale normale, allongera la durée du temps expiratoire consécutif ;

— soit à la fin d'une expiration (au moment où le poumon occupe son plus petit volume) ce qui, de façon similaire, allongera la durée du temps inspiratoire suivant.

La morphine entraîne une modification de la réaction à l'occlusion de la trachée : elle agit principalement sur le temps expiratoire dont la durée est considérablement allongée, le temps inspiratoire étant peu modifié.

Le C 10 611 Ba. agit différemment : son action se traduit surtout au niveau du temps inspiratoire qui se trouve considérablement allongé, le temps expiratoire étant peu touché.

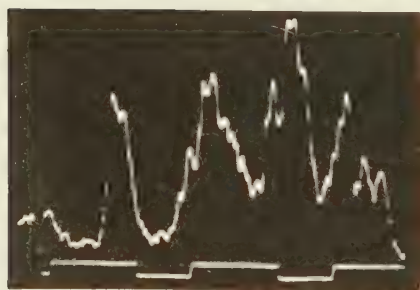
L'étude de fibres élémentaires centripètes isolées du pneumogastrique et provenant des récepteurs d'élongation pulmonaire ne montre aucune modification de leur activité électrique même avec des doses relativement importantes de C 10 611 Ba. Il semble donc que cette action du C 10 611

Ba. sur la régulation vagale de la respiration soit à point d'impact central. La même étude effectuée avec la benzononatine au contraire, montrerait 12 secondes après l'injection I. V. du produit, une réduction considérable des potentiels d'action recueillis sur les fibres afférentes du vague.

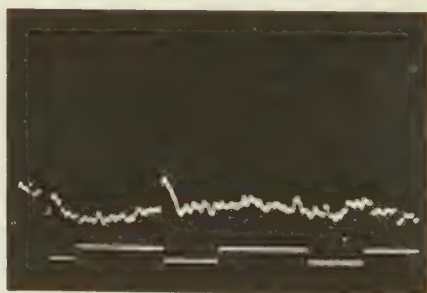
3° Action sur la transmission intra-médullaire des réflexes.

De même que pour la codéine on a pu mettre en évidence pour le C 10 611 Ba. un effet inhibiteur sur la transmission synaptique des réflexes médullaires.

Ainsi chez le chat spinal, 6 minutes après l'injection intra-veineuse de 30 mg./kg. de C 10 611 Ba., on ne recueille plus de potentiels d'action sur la racine antérieure motrice du nerf rachidien (L. 5.) malgré l'excitation électrique de la racine postérieure sensitive controlatérale comme le montrent les enregistrements ci-dessous :



avant l'injection



6 minutes après l'injection I.V.
de 30 mg/kg de C 10 611 Ba

FIGURE 3. — Chat spinal. Potentiels d'action recueillis sur la racine motrice de L. 5

C'est vraisemblablement par une action analogue au niveau des synapses centrales que le produit agit sur le réflexe tussigène.

4° Autres effets pharmacologiques.

— *Action sur la tension artérielle.*

— Chez le lapin narcotisé à l'uréthane elle chute brutalement mais de façon fugace à partir de 1 mg./kg. intra-veineux.

— Chez le chien, sous anesthésie générale au mélange de Linzell (uréthane + chloralose) injecté par voie intra-veineuse et sous intubation trachéale, H. LEMARCHANDS, administrant le C 10 611 Ba. à la dose I.V. de 3 mg./kg. et de 6 mg./kg., n'a observé, au laboratoire de physiologie de l'Ecole de Médecine de Grenoble, qu'une dénivellation minime et très transitoire sur le tracé d'enregistrement de la pression carotidienne. Au contraire, l'administration de phosphate de codéine dans les mêmes conditions, entraîne une chute considérable de la pression artérielle atteignant parfois 8 cm. de mercure.

— *Action sur l'intestin.*

Il faut atteindre la concentration élevée de 10^{-4} pour obtenir une action inhibitrice nette sur l'intestin isolé du lapin.

Selon H. LEMARCHANDS, chez le chien préparé comme précédemment, l'enregistrement de la motricité duodénale par ballonnet de Cannon n'est pratiquement pas perturbé par l'administration de C 10 611 Ba., alors que la codéine entraîne de façon immédiate une augmentation considérable des mouvements duodénaux, suivie d'atonie.

La préparation C 10 611 Ba., ne possède ni action parasympathicolytique spécifique, ni action histaminolytique, ni action sympathicolytique ; l'utérus isolé de cobaye vierge n'est pas excité aux hautes concentrations de 10^{-4} et il faut atteindre la concentration élevée de 10^{-5} dans le liquide de perfusion, pour observer une action inhibitrice sur le cœur isolé de grenouille.

Sur l'œil de lapin, une solution à 1 % est tolérée sans irritation et ne crée pas d'anesthésie de surface. En utili-

sant une modification de la technique de Wolf et de Hardy on est parvenu à mettre en évidence chez la souris à la dose de 25 mg./kg. sous-cutanée, une légère action analgésique qui ne s'accroît pas quand on augmente la dose. Par contre chez le chien on n'a pas pu faire ressortir la moindre action analgésique qui eût pu faire craindre l'existence d'un effet toxicomanogène chez l'homme.

CHAPITRE III

ACTION DU C 10 611 Ba SUR LA TOUX PROVOQUEE CHEZ L'HOMME

Du point de vue expérimental, l'étude de l'action du C 10 611 Ba. sur la toux provoquée chez l'homme, a été menée par R. TIFFENEAU à Paris et par ARCHIBALD, SLIPP et SHANE à Halifax (Canada).

L'étude de R. TIFFENEAU a consisté à apprécier l'action du C 10 611 Ba., de la codéine et d'un placebo, sur la réaction tussigène produite, chez des touseurs pathologiques, par l'inhalation d'un dispersat d'acétylcholine selon la technique qu'il a lui-même décrite dans de nombreuses publications et en particulier dans « La Semaine des Hôpitaux — Annales de la Recherche Médicale » (octobre 1955 — 31 — pp. 117-126).

Cette épreuve est basée sur le fait que l'acétylcholine excite les terminaisons sensibles du poumon et ainsi déclenche le réflexe tussigène. Cette action tussigène de l'acétylcholine appartient à ses propriétés nicotiques : de même qu'elle est capable d'exciter le neurone post-ganglionnaire des ganglions du système nerveux végétatif, de même elle est capable d'exciter les terminaisons nerveuses sensibles comme l'ont montré de nombreux chercheurs et en particulier BROWN et GRAY qui, injectant de l'acétylcholine dans l'artère irriguant un territoire cutané, recueillent une décharge d'impulsions sur le nerf sensitif provenant de ce territoire. Ces actions nicotiques sont inhibées par les penta et hexaméthoniums (ganglioplégiques).

Lors de l'inhalation d'un aérosol d'acétylcholine les deux actions de celle-ci, du moins chez les insuffisants respiratoires, vont se développer simultanément :

— action nicotinique : excitation de cellules nerveuses sensitives = réaction de toux.

— action muscarinique : excitation des effecteurs moteurs pulmonaires = réaction ventilatoire se traduisant par une diminution de la capacité vitale et des débits inspiratoire et expiratoire maxima (chez les insuffisants respiratoires, asthmatiques en particulier, l'excitabilité des effecteurs moteurs est considérablement accrue). Cette action est inhibée électivement par l'atropine.

Tandis que l'épreuve de la toux acétylcholinique est toujours négative chez le sujet normal, même en utilisant une solution d'acétylcholine de concentration élevée (500 microgrammes d'acétylcholine par litre d'aérosol), au contraire l'épreuve est fréquemment positive chez les sujets atteints d'une affection respiratoire chronique et chez les sujets présentant un état inflammatoire passager des voies respiratoires. Parfois la toux est minime : une ou deux brèves secousses de toux, pouvant être volontairement suspendues, interrompent le cours de l'inhalation ; parfois au contraire la toux est intense et dans ce cas la volonté ne peut, tout au plus, que retarder de quelques instants l'apparition des quintes.

Dans cette épreuve l'observateur a la possibilité de faire varier à volonté et l'intensité de la toux qui est fonction de la concentration du dispersat (elle croît avec celle-ci) et la durée de la toux qui est fonction de la durée de l'inhalation. La toux apparaît très rapidement au cours de l'inhalation de l'aérosol et la réaction tussigène persiste pendant toute la durée de l'inhalation mais cesse dès que celle-ci est interrompue, ce qui est caractéristique de la destruction rapide de l'acétylcholine par la cholinestérase. La toux acétylcholinique est donc parfaitement gouvernable puisque l'interruption de l'inhalation suffit à faire cesser la toux dans des délais très brefs et qu'une cessation immédiate est obtenue en faisant inhaler un aérosol

d'hexaméthonium. Enfin elle ne s'accompagne pas d'effets généraux, elle est donc inoffensive car l'acétylcholine est détruite par la cholinestérase dès sa résorption dans les capillaires pulmonaires (chez le chien soumis à une inhalation d'aérosol d'acétylcholine on n'observe pas d'effet cardio-vasculaire mais si le chien est éseriné, si l'enzyme est inhibée, on observe une hypotension).

Le seul écueil de l'épreuve est qu'elle risque de déclencher une réaction dyspnéique si elle est effectuée chez un asthmatique mais celle-ci est toujours spontanément réversible et peut être enrayée rapidement par l'inhalation d'un aérosol d'atropine.

Enfin si plusieurs inhalations d'aérosols sont effectuées successivement, de 15 en 15 minutes par exemple, les réactions de toux qui en résultent sont du même ordre : tant le nombre des phases de toux que la durée globale de la toux (somme de la durée de chaque phase de toux) ne subissent d'un essai à l'autre que des variations modérées ce qui permet d'utiliser cette épreuve pour l'étude comparative des inhibiteurs de la toux.

Mise en œuvre de la méthode.

La source d'aérosol est un générateur actionné par air comprimé utilisé à la pression de service de 800 g.

- le débit liquide du générateur est de : 0,2 ml. à la minute ;
- le débit gazeux du générateur est de : 20.000 ml. à la minute.

Par conséquent lorsque la solution d'acétylcholine employée est à 1 %, un litre d'aérosol renferme : 100 microgrammes d'acétylcholine (puisque 0,2 ml. de solution sont dispersés en 1 minute dans 20 litres de gaz).

Le nombre et la durée des phases de toux qui se produisent au cours et au décours de l'inhalation sont enregistrés sur un cylindre, par le jeu d'un style commandé par un électro-aimant. L'observateur déclenche l'inscription à chaque phase de toux et la maintient pendant toute la durée de celle-ci.

Le degré de la toux est évalué d'après l'intensité, la durée et le nombre des phases de toux. Il est exprimé par une cote :

- 0 = pas de toux ;
- 1 = toux légère ;
- 2 = toux moyenne ;
- 3 = toux forte.

Chaque sujet examiné est soumis à 4 essais successifs, chaque essai consistant en l'inhalation d'un dispersat d'acétylcholine pendant une durée de 15 secondes. Les 4 essais sont effectués à 5 minutes d'intervalle en utilisant un dispersat dont la concentration est accrue à chaque essai successif.

- 1^{er} essai = 3 microgrammes d'acétylcholine par litre d'aérosol ;
- 2^e essai = 10 microgrammes d'acétylcholine par litre d'aérosol ;
- 3^e essai = 30 microgrammes d'acétylcholine par litre d'aérosol ;
- 4^e essai = 100 microgrammes d'acétylcholine par litre d'aérosol.

La somme des cotes recueillies à chacun des 4 essais fournit une cote globale qui peut varier de zéro à douze.

A titre de contrôle, une nouvelle série de 4 essais est ensuite effectuée. Seuls sont retenus les sujets chez lesquels les deux séries d'essais fournissent les mêmes résultats. Une des trois préparations suivantes est alors administrée : elle est choisie par tirage au sort.

— *C 10 611 Ba.* = comprimés renfermant 25 mg. de principe actif. On administre deux comprimés, soit : 50 mg. de produit.

— *Codéine* = comprimés renfermant 40 mg. de codéine. On administre deux comprimés, soit : 80 mg. de codéine.

— *Placebo* = comprimés.

45 minutes après l'administration de la préparation étudiée, une nouvelle série de 4 essais est effectuée en

faisant successivement inhaler, comme précédemment, des dispersats renfermant : 3, 10, 30 puis 100 microgrammes d'acétylcholine par litre.

TABLEAU IV

N ^o s des Obs.	Cotes globales			Dif.	Cotes globales			Dif.	Cotes globales			Dif.
	avant	après			avant	après			avant	après		
	CI06II	Ba.			placebo				codéine			
I	6	6	0		9	9	0		10	9	+ 1	
II	5	3	+ 2		8	6	+ 2		10	10	0	
III	8	6	+ 2		10	9	+ 1		4	3	+ 1	
IV	3	3	0		4	4	0		2	2	0	
V	4	3	+ 1		8	10	- 2		6	2	+ 4	
VI	7	5	+ 2		8	8	0		3	1	+ 2	
VII	7	3	+ 4		7	6	+ 1		3	3	0	
VIII	9	8	+ 1		2	2	0		6	3	+ 3	
IX	6	6	0		3	3	0		2	0	+ 2	
X	1	1	0		5	7	- 2		10	7	+ 3	
XI	3	4	- 1		2	0	+ 2		3	3	0	
XII	3	1	+ 2		4	2	+ 2		6	7	- 1	
XIII	6	3	+ 3		1	0	+ 1		2	2	0	
XIV	2	2	0		3	2	+ 1		2	0	+ 2	
XV	9	6	+ 3		1	1	0		6	6	0	
XVI	6	5	+ 1		6	5	+ 1		6	3	+ 3	
XVII	4	3	+ 1		2	4	- 2		6	2	+ 4	
XVIII	3	4	- 1		7	8	- 1		5	4	+ 1	
XIX	8	6	+ 2		8	9	- 1					
XX	5	4	+ 1		6	6	0					
			+23				+ 3				+25	

Les différences entre les cotes globales recueillies avant et après l'administration de la préparation étudiée sont établies pour chacun des sujets retenus pour cette étude. Les résultats sont rassemblés dans le tableau IV.

Les moyennes des résultats obtenus avec les 3 préparations sont les suivantes :

$$\begin{aligned} & \text{somme des différences des cotes} \\ (\text{moyenne} = & \frac{\text{nombre de cas étudiés}}{\text{somme des différences des cotes}}) \\ & + 23 \\ \text{— C 10 611 Ba.} = & \frac{20}{+ 23} = + 1,15 \\ & + 3 \\ \text{— Placebo} = & \frac{20}{+ 3} = + 0,15 \\ & + 25 \\ \text{— Codéine} = & \frac{18}{+ 25} = + 1,39 \end{aligned}$$

Elles expriment que la régression de la toux acétylcholinique sous l'influence du C 10 611 Ba. est franche et nettement plus prononcée en tout cas que celle observée après administration du placebo. Par contre, l'action du C 10 611 Ba., tout en étant du même ordre, est plus faible que celle exercée par la codéine.

ARCHIBALD, SLIPP et SHANE, persuadés quant à eux qu'évaluer l'action d'un antitussif en l'administrant à des malades atteints de toux chronique, est une méthode qui laisse beaucoup à désirer comme méthode de recherche, se sont adressés à des volontaires. Ils ont étudié chez eux l'action de l'antitussif sur la toux provoquée par l'inhalation d'aérosols d'acide citrique.

Les solutions d'acide citrique sont employées à des concentrations de 10 % et de 15 %. Ces solutions sont nébulisées dans un appareil utilisant l'oxygène à un débit de 10 litres par minute comme véhicule de l'aérosol.

65 volontaires furent choisis et soumis à l'inhalation de l'aérosol d'acide citrique puis à l'épreuve de la suppression de la toux, ainsi induite, par 1/2 grain de codéine (30 mg.) — 19 sujets chez lesquels l'inhalation ne déclenchait pas de réflexe tussigène et 9 sujets dont la toux n'était pas calmée par 30 mg. de codéine furent exclus. 9 sujets ne purent poursuivre l'expérience jusqu'au bout pour différentes raisons. Ainsi 28 sujets furent retenus et considérés comme convenant à l'expérimentation.

Le premier groupe de 14 sujets fut testé en nébulisant des solutions d'acide citrique à 15 %. Chaque volontaire fut soumis à 12 essais, chaque essai comportant la prise de cinq profondes inspirations du produit nébulisé. Les secousses de toux se produisant pendant l'inhalation et durant les 5 minutes suivant la fin de celle-ci, sont comptées et enregistrées.

- lors de 3 essais le sujet ne reçoit aucune prémédication ;
- lors de 3 essais le sujet reçoit : 30 mg. de codéine ;
- lors de 3 essais le sujet reçoit : 25 mg de la préparation C 10 611 Ba. ;
- lors de 3 essais le sujet reçoit : 50 mg. de la préparation C 10 611 Ba.

Tous les essais sont séparés par au moins 24 heures et l'administration per os des médicaments est faite 1 heure avant l'inhalation de l'aérosol. L'administration des médicaments et l'exécution des tests ne furent pas effectués selon un ordre rationnel qui puisse être détecté et les sujets ne surent jamais ni la nature, ni les doses des médicaments absorbés.

Le résultat le plus remarquable de cette première série de tests (cf. tableau V) fut de montrer que le C 10 611 Ba. avait des effets comparables qu'il soit administré à la dose de 25 mg. ou à la dose de 50 mg. C'est pourquoi le second groupe de 14 sujets ne subit que 9 tests, le C 10 611 Ba. étant uniquement utilisé à la dose de 25 mg. Dans

cette seconde série d'essais la solution d'acide citrique employée était à 10 %.

TABEAU V

N ^{os} des Obs.	Nombre des secousses de toux			
	Moyenne des	Moyenne des	Moyenne des	Moyenne des
	3 essais	3 essais	3 essais	3 essais
	sans prémédication	avec 30 mg. de codéine	avec 25 mg. de ClO6II Ba	avec 50 mg. de ClO6II Ba
I	13,3	3,0	0	0
II	11,7	9,3	8,7	7,3
III	9,7	0,3	0	0,3
IV	29,3	16,7	15,3	5,3
V	3,0	0,7	1,3	0,3
VI	27,7	16,7	12,7	12,0
VII	17,7	11,3	10,7	11,3
VIII	9,7	5,7	0,7	0,3
IX	21,7	11,0	9,0	13,0
X	23,0	14,0	14,7	18,0
XI	19,3	5,7	13,3	14,7
XII	15,3	1,0	11,7	11,3
XIII	27,0	11,7	11,7	12,0
XIV	18,0	6,3	3,3	10,3
Total	246,4	113,4	113,1	116,1
Moyennes	17,6	8,1	8,1	8,3

Dans les deux groupes les résultats furent analogues : aussi bien l'administration de 30 mg. de codéine que celle de 25 mg. de C 10 611 Ba. entraînent une chute de 50 % du nombre des secousses de toux enregistrées lors de l'essai effectué avec des solutions à 15 % ; la chute atteint 70 % pour les essais réalisés avec des solutions à 10 %.

Enfin cette expérimentation a permis de souligner les énormes variations individuelles des réponses tussigènes à une même irritation broncho-pulmonaire.

CHAPITRE IV

Nous aborderons le chapitre des résultats cliniques obtenus avec le C 10 611 Ba., en citant une étude de Monsieur le Professeur R. TIFFENEAU ayant porté sur 52 *malades*, se répartissant ainsi :

— Rhino-pharyngite	12
— Bronchite	18
— Asthme	14
— Emphysème pulmonaire	6
— Silicose pulmonaire	2

TIFFENEAU a enregistré le degré de la toux de ces touseurs pathologiques, atteints d'affections respiratoires diverses, et il a comparé l'action exercée sur celui-ci par le C 10 611 Ba., la codéine et un placebo.

Les résultats ont fait l'objet d'une *étude statistique*.

La toux est analysée à chacune des quatre périodes suivantes de la journée :

— Matinée	de 6 h. à 12 h.
— Après-midi	de 12 h. à 18 h.
— Soirée	de 18 h. à 24 h.
— Nuit	de 24 h. à 6 h.

Le degré de la toux est exprimé par une cote :

0 = pas de toux ;

1 = toux légère ;

2 = toux moyenne ;

3 = toux forte.

le degré quotidien de la toux, somme des quatre cotes ci-dessus varie donc de 0 à 12.

L'évaluation du degré de la toux est poursuivie pendant 6 jours consécutifs, le premier jour tombe à une date variable de la semaine.

Chez chaque patient deux préparations sont administrées :

— l'une le 3^e jour ;

— l'autre le 6^e jour.

l'une des préparations est le C 10 611 Ba., à raison de trois prises quotidiennes — (matin, midi et soir) — d'un comprimé renfermant 25 mg. de C 10 611 Ba., soit une dose de 25 mg. par prise et de 75 mg. par 24 heures. Un tirage au sort fixe le jour d'administration du C 10 611 Ba. : troisième ou sixième jour.

L'autre préparation administrée est tantôt la codéine, tantôt un placebo, un tirage au sort fixant pour chaque sujet celle des deux préparations qui est administrée.

La codéine est utilisée sous forme de comprimés de quatre centigrammes. On administre un comprimé trois fois par jour (matin, midi et soir), soit : une dose de 4 cg. par prise et de 12 cg. par 24 heures. Quant au placebo il est également administré sous forme de comprimés en trois prises quotidiennes.

Les résultats ont été analysés selon une méthode d'étude de statistique, méthode dite des couples.

1^o Examinons d'abord la différence A-B entre le degré quotidien de la toux B, noté le jour d'administration du C 10 611 Ba., et celui A, noté la veille : cette différence, positive ou négative, est la variable étudiée x ($x = A-B$).

Le nombre de cas étudiés N fut de 52 sujets.

Les résultats sont consignés dans le tableau VI, où :
n est l'effectif de chaque valeur de la variable.

$\bar{x}$ est la moyenne arithmétique. $\bar{x} = \frac{\sum n \cdot x}{N}$

S^2 est la variance. $S^2 = \frac{\sum [n (x - \bar{x})^2]}{N - 1}$

$S_{\bar{x}}^2$ est la variance de la moyenne. $S_{\bar{x}}^2 = \frac{S^2}{N}$

$S_{\bar{x}}$ est l'écart type de la moyenne. $S_{\bar{x}} = \sqrt{S_{\bar{x}}^2}$

t est l'écart réduit. $t = \frac{\bar{x}}{S_{\bar{x}}}$

En nous reportant aux tables de probabilité on constate que la probabilité P ($t = 2,75$) est de 0,0059. Il y a donc plus de 99 chances sur 100 pour que la différence A - B étudiée ne résulte pas du hasard, nous sommes donc conduits logiquement à l'imputer à une action antitussive du C 10 611 Ba.

2° Par la même méthode, on a examiné sur 28 sujets, la différence A - B entre le degré de la toux le jour de l'administration du placebo = A et celui B, du jour d'administration du C 10 611 Ba.

Les résultats sont consignés dans le tableau VII.

Les symboles utilisés sont les mêmes que dans le tableau VI.

En acceptant cette fois-ci un risque d'erreur d'environ 8 %, on dût aussi conclure que la différence étudiée ne résultait pas du hasard mais devait être imputée à un pouvoir antitussif du C 10 611 Ba.

TABLEAU VI

x	n	nx	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$	$n(x - \bar{x})^2$
- 5	1	- 5	- 5,885	34,6332	34,6332
- 4	1	- 4	- 4,885	23,8632	23,8632
- 3	2	- 6	- 3,885	15,0932	30,1864
- 2	5	- 10	- 2,885	8,3232	41,6161
- 1	4	- 4	- 1,885	3,5532	14,2129
0	7	0	- 0,885	0,7832	5,4825
+ 1	11	+ 11	+ 0,115	0,0132	0,1454
+ 2	9	+ 18	+ 1,115	1,2432	11,1890
+ 3	4	+ 12	+ 2,115	4,4732	17,8929
+ 4	6	+ 24	+ 3,115	9,7032	58,2193
+ 5	2	+ 10	+ 4,115	16,9332	33,8664
	N = 52	=+ 46			= 271,3073

$$\bar{x} = \frac{+ 46}{52} = + 0,885$$

$$s^2 = \frac{271,3073}{51} = 5,32$$

$$s_{\bar{x}}^2 = \frac{5,32}{52} = 0,102$$

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{0,102} = 0,32$$

$$t = \frac{0,885}{0,32} = + 2,75$$

TABLEAU VII

x	n	nx	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$	$n(x - \bar{x})^2$
- 2	4	- 8	- 2,643	6,9854	27,9417
- 1	3	- 3	- 1,643	2,6994	8,0983
0	9	0	- 0,643	0,4134	3,7210
+ 1	4	+ 4	+ 0,357	0,1274	0,5097
+ 2	3	+ 6	+ 1,357	0,8414	5,5243
+ 3	2	+ 6	+ 2,357	5,5554	11,1108
+ 4	2	+ 8	+ 3,357	11,2694	22,5388
+ 5	1	+ 5	+ 4,357	18,9834	18,9834
N = 28		= + 18			98,4280

$$\bar{x} = \frac{+ 18}{28} = + 0,643$$

$$S^2 = \frac{98,428}{27} = 3,645$$

$$S_{\bar{x}}^2 = \frac{3,645}{28} = 0,130$$

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{0,130} = 0,361$$

$$t = \frac{0,643}{0,361} = 1,78$$

$$P (1,78) = 0,075$$

TABLEAU VIII

x	n	nx	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$	$n(x - \bar{x})^2$
- 2	4	- 8	- 1,834	0,3635	13,4542
- 1	8	- 8	- 0,834	0,6955	5,5644
0	5	0	+ 0,166	0,0275	0,1377
+ 1	4	+ 4	+ 1,166	1,3595	5,4382
+ 2	2	+ 4	2,166	4,6915	9,3831
+ 3	0	0	3,166	10,0235	0
+ 4	1	+ 4	4,166	17,3535	17,3535
	N = 24	= - 4			51,3331

$$\bar{x} = \frac{- 4}{24} = - 0,166$$

$$s^2 = \frac{51,3331}{23} = 2,232$$

$$s_{\bar{x}}^2 = \frac{2,232}{24} = 0,093$$

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{0,093} = 0,305$$

$$t = \frac{- 0,166}{0,305} = - 0,54$$

$$P (0,54) = 0,59$$

3° Enfin l'étude sur 24 sujets de la différence A - B entre le degré de la toux A, noté le jour d'administration de la codéine, et celui B relevé le jour d'administration du C 10 611 Ba., a montré que la différence, laquelle était favorable à la codéine, résultait certainement du hasard : on avait en effet 40 chances pour 100 de se tromper en l'attribuant à une action supérieure de la codéine (cf. tableau VIII).

En somme de cette étude, il ressort que le C 10 611 Ba. exerce une action antitussive et que si cette action est apparemment plus faible que celle exercée par la codéine, la différence est statistiquement peu significative.

Nous citerons maintenant les résultats obtenus par Monsieur le Docteur Georges DUMON, médecin des Hôpitaux de Marseille, dans l'emploi du C 10 611 Ba., pour la préparation à la bronchographie, examen qui constitue une irritation trachéo-bronchique quasi expérimentale.

Les essais qui ont porté sur près de 90 examens, ont été conduits de la manière suivante : les services hospitaliers recevaient de la pharmacie des flacons contenant soit du sirop de C 10 611 Ba. à 2 %, soit du sirop de placebo, soit du sirop de codéine à 1 %, sirops identiques de goût et d'aspect. Les flacons étaient délivrés aux cliniciens sous des numéros dont seul le pharmacien, Monsieur le Professeur agrégé PASTOR connaissait la signification. Sans autre prémédication, le malade, le matin de l'examen, recevait deux cuillerées à café de sirop toutes les heures, à partir de six heures du matin. La bronchographie avait lieu entre 9 et 11 heures du matin. Pour chaque malade, sur une fiche, on notait le numéro du flacon du sirop administré et le degré de la toux observée au cours de l'anesthésie locale des voies aériennes et au cours de l'injection du produit de contraste.

Cette importante série d'examens pratiquée en double-blind, donc en éliminant le facteur psychologique, a permis

de conclure que C 10 611 Ba. et codéine étaient efficaces d'une façon à peu près semblable.

Par ailleurs, remarquant que dans une série de 16 essais malgré l'absence d'un antitussif dans la préparation, huit fois les malades n'avaient pas toussé, même pour leur anesthésie locale, l'auteur a été conduit à mettre en évidence l'influence du facteur racial sur la toux, symptôme fonctionnel éminemment influençable par la volonté. Ainsi chez les populations que l'on peut considérer comme bien adaptées à leur milieu dans l'agglomération Marseillaise, à savoir Français ou Italiens, on observe un fort pourcentage de toux nulles ou facilement jugulées, il n'en est plus de même pour d'autres catégories de malades de provenance africaine par exemple. Nous avons nous-même retrouvé ces constatations en procédant à nos observations dans le service de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

Après la mise en évidence d'une action antitussive constatable cliniquement et statistiquement significative, après les résultats obtenus dans la préparation à la bronchographie, nous rapporterons quelques observations relevées dans des services hospitaliers de Paris et de Bordeaux.

Monsieur le Professeur Agrégé LESOBRE, dans son service de Pneumologie de La Salpêtrière, sur un ensemble de 22 malades tuberculeux de longue date, a constaté que le C 10 611 Ba. se montrait au moins aussi efficace sinon plus que les médications antitussives habituellement utilisées.

Il s'agissait de huit femmes âgées de 82 ans, 70, 66, 61, 33, 29, 29 et 28 ans et de quatorze hommes âgés respectivement de 70 ans, 69, 66, 60, 59, 58, 57, 56, 48, 47, 46, 38, 34 et 32 ans. Tous touseurs de longue date, ces malades étaient traités, à l'exception d'un bronchiteux chronique, par les médications antituberculeuses habituelles ; tous recevaient également des antitussifs classiques en général

médicaments dérivés de la codéine et ces derniers ne calmaient que modérément la toux de ces malades.

La posologie suivante a été utilisée :

(Comprimés dosés à 25 mg.)

soit : 1 comprimé par jour pendant 2 jours, puis
2 comprimés par jour pendant les 2 jours suivants.

soit : 1 comprimé le premier jour ;

2 comprimés le deuxième jour ;

3 comprimés les jours suivants.

Ont été retenus comme :

— résultats favorables : les cas où les accès de toux ont disparu complètement = 8 cas.

— résultats partiels : les cas où l'on a observé seulement une diminution de l'intensité et de la fréquence des quintes de toux = 10 cas.

— résultats nuls : les cas où l'on n'a constaté qu'une activité éphémère du produit ou une modification minime de la symptomatologie fonctionnelle = 4 cas.

Notons que ces malades n'ont pas été observés au-delà de 15 jours et que l'auteur ne peut donc pas affirmer si le résultat s'est maintenu. En tout cas aucune intolérance n'a été remarquée ni aucune réaction secondaire : un seul malade a accusé au début du traitement une très légère sensation d'ébriété, une malade habituellement neurotonique a signalé quelques palpitations cardiaques intermittentes sans signes objectifs.

M. le Docteur Roger TESSIER, dans son service du Centre Départemental de Phtisiologie Xavier-Arnoz, a de même utilisé avec satisfaction le C 10 611 Ba. en comprimés dosés à 25 mg.

Il s'agissait de 14 malades tuberculeux tousseurs, dont 8 cas de bronchite tuberculeuse ayant résisté à toutes les thérapeutiques antérieures : sur ces 8 cas, avec une posologie ne dépassant pas deux comprimés par jour, ont été

obtenus 2 échecs et 6 résultats favorables, mais parmi ces derniers il faut remarquer que chez une malade, la disparition de la toux a entraîné l'apparition d'un encombrement pulmonaire ayant nécessité l'arrêt de la thérapeutique tussiplégique.

Quant aux autres malades il s'agissait de toux non spécifique de la tuberculose :

- trois bronchites aiguës = trois résultats favorables ;
- une toux émetisante chez un insuffisant respiratoire = échec (la dose n'a pas dépassé 1/2 comprimé par 24 heures) ;
- deux cas d'hémoptysie avec toux incessante = deux résultats favorables, mais dans ces deux cas le C 10 611 Ba. était utilisé conjointement aux autres thérapeutiques : coagulants, cocktail lytique M2, novocaïne.

Enfin on n'a observé ni troubles digestifs, ni hypersomnie, ni dépression respiratoire ; quant aux contrôles urinaires et sanguins, ils n'ont rien révélé d'anormal.

Sur les toux réputées rebelles des cancers bronchiques et des métastases pleurales ou broncho-pulmonaires des cancers du sein, Monsieur le Docteur Gabriel HIRTZ a accordé au C 10 611 Ba. un puissant pouvoir d'inhibition. Dans son service du Centre anticancéreux de Bordeaux (Fondation Bergonie), il a administré le produit à 21 patients = treize femmes âgées de 44 à 64 ans atteintes de cancer du sein avec, les unes, pleurésie métastatique uni ou bilatérale (10 cas), les autres, métastases broncho-pulmonaires (3 cas) = huit hommes âgés de 49 à 62 ans atteints de cancer bronchique.

La posologie a été la suivante :

— soit comprimés à 25 mg. = quatre à six comprimés par jour en deux ou trois prises pendant des périodes plus ou moins prolongées (jusqu'à 4 mois). Doses totales reçues : de 600 mg. jusqu'à 15 grammes.

— soit ampoules de 20 mg. = deux à quatre par jour par voie intra-musculaire. Doses totales reçues : 120 à 400 mg.

Voici les résultats qui ont été observés :

- inhibition totale de la toux : 9 cas ;
- réduction de 75 % : 8 cas ;
- réduction de 50 % : 4 cas.

Les résultats incomplets sont survenus dans le cas de pleurésies à épanchement très important ou dans les épithéliomas bronchiques en fin d'évolution.

L'action des ampoules injectables s'est révélée comparable à celle des comprimés (avec une posologie moindre dans le cas des injections).

Quelle que soit la voie d'administration aucune réaction d'intolérance, aucune constipation, aucune accoutumance n'ont été observées.

En ce qui concerne l'utilisation du C 10 611 Ba. en Pédiatrie quelques observations en ont été recueillies dans des services hospitaliers lyonnais. Le produit étant utilisé sous forme de sirops titrés soit à 5 mg., soit à 10 mg. par cuillère à café.

Monsieur le Docteur CARON nous rapporte 7 observations, dont quatre observées dans le service de Monsieur le Professeur JEUNE à l'hôpital Debrousse ; en voici le détail :

- Enfant Z..., 8 mois, crise d'asthme avec broncho-pneumopathie dyspnéisante vraisemblablement virale — toux déchirante se déclenchant en larges accès de plusieurs minutes — après chaque cuillerée à café de C 10 611 Ba. l'enfant est calmé pendant une à deux heures. Il reçoit 3 cuillerées à café par jour soit 30 mg./jour.
- Enfant C..., 2 ans, broncho-pneumopathie aiguë virale dyspnéisante sévère — toux tenace quinteuse pénible incessante — compte tenu des médications associées (hydrocortisone intra-veineuse en particulier) l'action du C 10 611 Ba. à la dose de 30 mg./jour paraît remarquable.

- Enfant M..., 2 ans, coqueluche — quintes très nombreuses surtout la nuit ; avec 2 cuillerées à café par jour, soit 20 mg./jour, l'effet est qualifié de spectaculaire par la famille.
- Enfant A..., 3 ans, grippe — toux coqueluchoïde — échec du C 10 611 Ba. administré à la dose de 10 mg./jour pendant 3 jours.
- Enfant P..., 3 ans, trachéite spasmodique post-morbilleuse — toux sèche permanente insupportable — résultat favorable obtenu avec 30 mg. par jour du produit.
- Enfant V..., 3 ans, présente une infection de la cavité opératoire après adénoïdectomie avec crise d'asthme typique — toux très pénible. — Le C 10 611 Ba. apparaît inefficace à la dose de 30 mg./jour puisque l'enfant n'est calmé qu'au bout de 48 heures, c'est-à-dire avec le début de l'action des antibiotiques et du CORTANCYL.
- Enfant T..., 12 ans, dilatation des bronches — toux vive à l'occasion d'un épisode de rétention bronchique — échec du C 10 611 Ba., à la dose de 15 mg./jour.

Monsieur le Docteur L. GAILLARD dans son service de médecine infantile de la clinique de l'U.G.M.R. de Lyon, a retenu 21 observations d'enfants ayant reçu du sirop de C 10 611 Ba., soit : dix nourrissons, huit enfants d'âge moyen (de 18 mois à 6 ans) et trois grands enfants (âgés de 6 ans à 15 ans).

La posologie a été la suivante : 3 mg./kg./jour chez le nourrisson, 2,5 mg./kg./jour chez l'enfant d'âge moyen et 2 mg./kg./jour chez le grand enfant.

Huit nourrissons sur dix ont tiré un bénéfice certain de l'administration du médicament ; les deux échecs ont été constitués par un asthme et une pneumopathie aiguë dyspnéisante, les cas favorables par trois rhino-pharyngites,

deux rhino-pharyngo-bronchites, deux pneumopathies aiguës dyspnéisantes et une staphylococcie pulmonaire.

Dans la moyenne enfance trois coqueluches furent observées qui furent des échecs à la dose utilisée de 2,5 mg./kg./jour ; par contre quatre rhinopharyngites et une laryngite furent traitées avec succès.

Chez le grand enfant une rhino-pharyngo-bronchite vit sa toux jugulée en 48 heures, mais une laryngite virale et une toux de compression bronchique par adénopathie hilare au cours d'une typho-bacillose se révélèrent rebelles au C 10 611 Ba.

Dans tous les cas la tolérance fut excellente et il n'a été noté aucun incident d'aucune sorte : ni troubles digestifs, ni manifestations rénales ou hématologiques, ni manifestations allergiques, ni troubles de la conscience.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS PERSONNELLES

TABLEAU IX

Maladies	N° de l'obs.	Poids Age	Posologie Durée du traitement	Cote de la toux la 1 ^{re} le 2 ^e veille jour jour du traitem.	Médications associées
SINUSITES MAXILLAIRES	1	60 kgs 25 ans	3 comp./jour 3 jours	1 0 0	Sultirène Inhalations
	2	73 kgs 21 ans	4 comp./jour 8 jours	2 1 1	Inhalations
LARYNGITES VIRALES	3	46 kgs 35 ans	4 comp./jour 5 jours	3 2 1	Cyclosérine Cortancyl
	4	68 kgs 22 ans	4 comp./jour 6 jours	3 1 1	Pénicilline Atropine
RHINO PHARYNGO TRACHÉITES	5	66 kgs 20 ans	4 comp./jour 5 jours	2 1 2	Sultirène Vit. C
	6	71 kgs 21 ans	4 comp./jour 4 jours	3 1 1	Pénicilline Vit. C
	7	71 kgs 20 ans	2 comp./jour 6 jours	2 0 0	Pénicilline Vit. C
	8	63 kgs 25 ans	3 comp./jour 4 jours	3 0 0	Pénicilline Phénergan
TRACHÉO BRONCHITES	9	79 kgs 21 ans	3 comp./jour 5 jours	2 1 1	Tétracyne
	10	64 kgs 22 ans	3 comp./jour 3 jours	2 1 1	Vit. C
	11	55 kgs 21 ans	3 comp./jour 17 jours	3 1 1	Vit. C Vit. B 12
	12	55 kgs 20 ans	2 comp./jour 7 jours	2 0 0	I. N. H. Strepto
	13	68 kgs 20 ans	3 comp./jour 12 jours	4 4 2	Tétracyne Théophyll.
	14	61 kgs 20 ans	3 comp./jour 4 jours	2 2 1	Tétracyne
POUSSÉES INFECTIEUSES SUR BRONCHEC- TASIES	15	63 kgs 20 ans	3 comp./jour 7 jours	3 1 1	Sultirène
	16	65 kgs 20 ans	2 comp./jour 8 jours	3 2 1	Pénicilline Sultirène
BRONCHO PNEUMO PATHIES AIGUES	17	55 kgs 19 ans	3 comp./jour 7 jours	1 0 0	Tétracyne Equanil
	18	69 kgs 21 ans	3 comp./jour 7 jours	3 2 1	Tétracyne Pénicilline

Maladies	N° de l'obs.	Poids Age	Posologie Durée du traitement	Cote de la toux la 1 ^{re} le 2 ^e veille jour jour du traitem.	Médications associées
BRONCHO PNEUMO- PATHIES AIGUES	19	75 kgs 19 ans	3 comp./jour 3 jours	1 0 0	Pénicilline Vit. C
	20	61 kgs 21 ans	3 comp./jour 6 jours	2 1 1	Théophyll. Tétracyne
	21	50 kgs 20 ans	2 comp./jour 5 jours	2 0 0	Pénicilline Inhalations
	22	61 kgs 20 ans	3 comp./jour 7 jours	1 3 3	Terramyc. Pénicilline
	23	72 kgs 23 ans	4 comp./jour 2 jours	2 1 1	Pénicilline
PLEURO PNEUMO- PATHIES (épanche- ment pleural)	24	63 kgs 19 ans	3 comp./jour 4 jours	2 1 1	Tétracyne
	25	50 kgs 20 ans	3 comp./jour 11 jours	2 0 0	Pénicilline Terramyc.
	26	58 kgs 38 ans	4 comp./jour 4 jours	2 1 1	Tétracyne
	27	60 kgs 20 ans	4 comp./jour 10 jours	1 1 1	Tétracyne Pénicilline
	28	80 kgs 22 ans	3 comp./jour 4 jours	1 0 0	Penétracyne Terramyc.
PNEUMO- THORAX SPONTANÉS	29	75 kgs 26 ans	3 comp./jour 9 jours	2 0 0	Exufflation
	30	54 kgs 24 ans	3 comp./jour 4 jours	0 0 0	Tétracyne
PRIMO- INFECTION TUBERCULEUSE	31	55 kgs 22 ans	3 comp./jour 10 jours	2 0 0	
TUBERCULOSE PULMONAIRE	32	59 kgs 22 ans	3 comp./jour 9 jours	2 0 0	Strepto I. N. H.
HÉMOTHORAX ORGANISÉ	33	68 kgs 29 ans	4 comp./jour 2 jours	2 0 0	
KYSTÈ HYDATIQUE	34	60 kgs 20 ans	4 comp./jour 8 jours	2 2 2	Kystectom.
LEUCOSE AIGUE	35	40 kgs 20 ans	6 comp./jour 5 jours	2 0 0	Transfus. Cortancyl, etc...

A la suite des travaux que nous venons de rapporter nous avons nous-mêmes étudié l'action antitussive chez l'homme, du C 10 611 Ba. Notre étude a été conduite dans le Service de pneumo-phthisiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes sous l'autorité bienveillante de notre maître Monsieur le Médecin-Commandant Roumagnoux. Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel MAITRE a bien voulu nous laisser relever quelques observations dans le Service des contagieux du même hôpital.

Nous avons utilisé des comprimés de C 10 611 Ba. dosés à 25 mg.

Dans le tableau qui précède nous avons rassemblé 35 observations pour lesquelles nous avons pu coter aussi exactement que possible l'importance quotidienne de la toux la veille du jour d'administration du médicament et pendant les deux premiers jours du traitement.

— La cote va de : 0 = toux nulle

à : 4 = toux très intense et très fréquente.

Il s'agit de 34 hommes et d'une femme (obs. n° 3), individus jeunes en majorité âgés de 20 à 25 ans et représentant pour la plupart des toux hivernales d'origine infectieuse.

Sont considérés comme résultats favorables les cas où la cote de la toux a diminué d'au moins une unité dès le premier jour d'administration du produit et dans lesquels cette diminution s'est maintenue pendant les jours où le traitement par le C 10 611 Ba. a été poursuivi.

Sont considérés comme des échecs les cas où la toux n'a été calmée que 36 heures après le début de l'administration du médicament. En effet, on peut alors attribuer l'effet antitussif, soit à la thérapeutique étiologique mise en œuvre (anti-infectieux) — soit à des facteurs physiopathologiques divers comme les variations du status nerveux : fatigue, nervosisme de tel sujet qui a continué son travail malgré sa grippe et dont la toux va être déjà

calmée par le simple fait de la mise au repos à l'hôpital, sans compter que celle-ci le soustrait aux variations climatiques (froid, brouillard). Sont bien sûr aussi des échecs, les cas où la cote n'a pas varié ou a augmenté, ou bien les cas où une diminution de la cote observée le premier jour ne s'est pas maintenue.

Globalement, sur 34 malades touseurs puisque en ce qui concerne l'observation n° 30 (Pneumothorax spontané), le C 10 611 Ba. a été utilisé de façon préventive, nous avons enregistré 27 réponses favorables et 7 échecs soit sensiblement 75 % de bons résultats.

Nous remarquerons que le premier malade chez lequel le traitement par C 10 611 Ba. fut un échec (observation n° 5 constituée par une rhino-pharyngite aiguë avec trachéite, chez laquelle deux examens sérologiques successifs ont permis de mettre en évidence par la montée des anticorps l'intervention du virus grippal A), a reçu pendant 5 jours consécutifs le produit sans résultat. Puis il a reçu pendant les 5 jours suivants trois comprimés par jour de Terpene-Codéine dosés à : Terpene = 50 mg. Codéine = 10 mg., avec un résultat très moyen, ce qui a fait dire à l'observateur que dans le cas précis, la Terpene-Codéine agissait mieux mais que son action n'était pas non plus spectaculaire.

Viennent ensuite les observations 13 et 14 étiquetées « bronchites hivernales ». Nous avons considéré ces cas comme des échecs car la toux n'a pratiquement pas varié pendant les premières 24 heures d'administration du C 10 611 Ba. Un amendement des signes fonctionnels ne s'est manifesté qu'à partir de la 48^e heure avec la chute de la température, c'est dire qu'on peut l'imputer à l'action de la thérapeutique anti-infectieuse et aussi certainement dans le cas n° 13 à la Théophylline et à son action antispasmodique.

Dans le cas n° 22, le sujet est entré à l'hôpital avec une toux minime mais tenace depuis quelques jours (cote = 1) qui fut aisément calmée par 3 comprimés par

jour de C 10 611 Ba. Puis le malade a présenté sous ce traitement un clocher fébrile à 40° C. avec toux très importante de caractère spasmodique (cote = 3) empêchant le sommeil et avec apparition d'une image de pneumopathie virale bilatérale des 2 bases sur les radiographies pulmonaires ; les examens sérologiques ont montré l'intervention d'un virus A.P.C. La toux n'a disparu qu'avec la chute de la température.

L'observation n° 27 n'appelle pas de commentaires. Il s'agissait d'un épanchement puriforme aseptique de la cavité pleurale d'origine grippale (virus A), dont la toux minime mais tenace ne fut pas influencée par 4 à 5 comprimés par jour de C 10 611 Ba. Quant à l'observation n° 34, kyste hydatique diaphragmatique gauche, seule la kystectomie effectuée dans le service de Monsieur le Professeur MALLET-GUY à l'hôpital Edouard-Herriot eut raison de sa toux.

En ce qui concerne l'observation n° 35, leucose aiguë myéloblastique affligée d'une toux peu intense mais continue, diurne et nocturne, accompagnée de nausées, le C 10 611 Ba. se révéla d'abord actif à la dose de 6 comprimés par jour comme le montre dans le tableau les 2 cotes nulles obtenues pendant les 2 premiers jours du traitement, mais ensuite, à partir du 4^e jour d'administration du produit, la toux réapparut comme inchangée ; on administra alors 6 comprimés par jour de Terpène-Codéine (Terpène : 50 mg. ; Codéine : 10 mg.), et l'on observa alors le même phénomène : la toux calmée pendant 3 jours réapparut ensuite aussi intense et aussi fréquente.

En somme, sur 7 échecs, deux se révélèrent rebelles à la codéine avec, dans un de ces cas, apparition d'un phénomène d'accoutumance au C 10 611 Ba. et à la Codéine.

Dans trois autres observations (n°s 13, 14, 22), où il apparut à l'observateur qu'il existait des phénomènes spasmodiques importants sur l'arbre bronchique avec une toux quinteuse sèche à secousses expiratoires courtes et répétées et à reprise inspiratoire quelque peu sifflante, on eut

l'impression que le C 10 611 Ba. n'eut guère d'action tant que l'élément spasmodique des voies respiratoires prédomina dans la scène clinique.

Enfin dans deux observations où des zones réflexogènes électives étaient irritées de façon massive : épanchement puriforme aseptique important de la cavité pleurale gauche ou kyste hydatique diaphragmatique, seule la thérapeutique étiologique eut une action indiscutable sur la toux.

Restent 27 malades chez qui, compte tenu des médications associées, on peut raisonnablement estimer que le C 10 611 Ba. s'est révélé doué d'un pouvoir antitussif indiscutable.

Dans le tableau IX nous n'avons rapporté que 35 observations et certes il peut paraître hardi de prétendre obtenir par extrapolation, 75 % de bons résultats. Mais en fait dans le service un nombre beaucoup plus important de malades, largement plus d'une centaine, a bénéficié du traitement par le C 10 611 Ba., et le chiffre de 75 % de bons résultats que nous rapportons résume bien l'IMPRESION D'ENSEMBLE que l'on a pu dégager de l'usage de ce produit dans le service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital Desgenettes pendant une durée de 8 mois (novembre 1961-juillet 1962).

Si, sur plus d'une centaine d'observations nous n'en groupons que 35 dans un tableau, c'est que nous avons voulu rapporter uniquement les cas où la toux pu être cotée aussi exactement que possible pendant les 24 premières heures de l'hospitalisation, avant que le sujet n'ait reçu la moindre thérapeutique antitussive ou antispasmodique ou même étiologique. Or, il est évident que de nombreux malades n'ont pu rester pendant les 24 premières heures de leur hospitalisation sans recevoir autre chose que de la vitamine C.

De plus, nous ne dissimulons pas le manque de rigueur de notre étude car, comme le fait remarquer R. TIFFENEAU, apparemment simple, l'étude clinique d'un antitussif est

en fait délicate et pour que ces résultats ne soient pas illusoires il importe de prendre des précautions nombreuses, mais celles-ci nécessitent la mise en œuvre de moyens importants : personnel qualifié suffisamment nombreux et consacrant beaucoup de son temps, forcément précieux, à l'observation de malades qui ne présentent souvent à ses yeux qu'un symptôme fonctionnel relativement bénin.

C'est qu'en effet les méthodes utilisées pour cette étude sont grevées de causes d'erreurs dont plusieurs jouent dans le même sens : celui d'une majoration de l'action antitussive du produit étudié.

Le premier écueil c'est l'imprécision dans la mesure du degré de la toux et cette première imprécision favorise l'estimation tendancieuse de la régression de la toux : tant le patient que l'observateur risquent de majorer à leur insu l'action de l'antitussif, il est bien connu que le malade a confiance en son médecin et que si celui-ci lui ordonne un sirop afin de calmer sa toux, le malade toussera moins après la prise du sirop surtout si celle-ci s'accompagne d'une tasse de tisane.

Cette dernière difficulté, nous nous sommes efforcés de la surmonter en utilisant un placebo. Les boîtes de comprimés identiques mais numérotées différemment étaient placées ensemble dans l'armoire à pharmacie mise à la disposition des infirmières. Le malade, l'infirmière chargée de la distribution du médicament et le médecin qui l'avait ordonné ignoraient s'il s'agissait du produit actif ou du placebo. Quant à l'observateur qui suivait chaque malade de façon indépendante, il ne prenait connaissance des numéros des flacons qu'à la fin du traitement. Si bien qu'un malade, affligé d'une toux rebelle, et à qui l'infirmière avait confié une boîte de comprimés en lui signifiant que la prise de trois de ceux-ci devait le calmer, en prit 9 dans sa journée sans résultat et au grand émoi du personnel du service jusqu'à ce que la confrontation des numéros des flacons révèle qu'il s'agissait de placebo.

Mais de toute façon « le résultat des mesures du degré de la toux reste l'expression approchée d'une réalité théorique » selon les propres termes de R. TIFFENEAU. La toux apparaît comme une grandeur difficilement mesurable et c'est pourquoi finalement nous nous sommes contentés de classer nos résultats en deux groupes :

— ceux, favorables, où la toux était calmée de manière rapide (dans les huit premières heures d'administration du produit) et de manière durable (tant que durait le traitement : en moyenne 6 jours).

— les échecs : c'est-à-dire tous les autres cas.

En ce qui concerne les actions secondaires, compte tenu de la brièveté de nos traitements (6 jours en moyenne), nous n'avons observé qu'un seul phénomène d'accoutumance (Obs. n° 35), retrouvé d'ailleurs chez le même malade avec la codéine.

Trois malades : Observations 21, 28 et 31 accusèrent une impression de somnolence nette sans présenter d'autres troubles subjectifs.

Dans le cas du C. 10 611 Ba., antitussif agissant sur le réflexe de la toux au niveau du centre qui, s'il n'est pas confondu avec certaines des formations centrales respiratoires bulbaires, en est de toute façon très proche, nous nous sommes particulièrement attachés à vérifier si aux doses employées le produit ne déprimait ni le rythme, ni l'amplitude respiratoire. De même que chez le lapin, animal particulièrement sensible aux dépresseurs respiratoires bulbaires, l'action du C 10 611 Ba. contrastait avec celle de la morphine, de même nous n'avons jamais observé aucune modification appréciable du rythme ou de l'amplitude des mouvements respiratoires. En particulier chez nos malades présentant des poussées infectieuses hivernales sur dilatations bronchiques, nous n'avons relevé aucun phénomène d'encombrement pulmonaire, ni de diminution importante de l'expectoration, bien qu'il soit évident qu'on ne peut prétendre calmer totalement la toux d'un malade sans diminuer l'efficacité de son

expectoration. Aussi chez ces malades le produit était-il administré uniquement en fin d'après-midi et le soir pour permettre aux sujets de s'endormir normalement, l'action du C 10 611 Ba. se faisant sentir au maximum une demi-heure à une heure après son absorption per os.

Il semble que le C 10 611 Ba. soit dépourvu d'action au niveau des fibres lisses du tube digestif : nous n'avons jamais observé ces sensations de ballonnement intestinal et de pesanteur abdominale ou même de constipation dont se plaignent les malades traités par la codéine, mais il faut remarquer que nos malades étaient jeunes, qu'ils n'ont reçu du C 10 611 Ba. que pendant une durée limitée et que peu d'entre eux étaient perpétuellement confinés au lit.

Enfin nous ne pouvons rapporter aucune variation remarquable du chiffre tensionnel des malades soumis à un traitement au C 10 611 Ba. ; quant aux examens urinaires ou sanguins mis en œuvre systématiquement, ils n'ont jamais révélé aucune anomalie qui puisse être imputable au médicament.

En somme, pour résumer le chapitre des résultats cliniques que nous venons de rapporter, nous dirons que le C 10 611 Ba. apparaît comme un produit d'une efficacité marquée et d'une innocuité réelle qui fait de lui un « bon médicament d'usage courant », dans le cadre des indications que nous avons défini précédemment.

CONCLUSIONS

Les diverses préparations utilisées pour lutter contre la toux peuvent être classées selon leur point d'impact au niveau du réflexe tussigène, une telle classification permet d'en sélectionner les indications et les modalités d'emploi.

A propos d'une préparation sédative de la toux Ciba 10 611 Ba., ont été étudiés du point de vue expérimental :

— les effets pharmacodynamiques chez l'animal, en particulier action sur la toux provoquée par excitation électrique de l'éperon trachéal et répercussion éventuelle sur les valeurs fonctionnelles de la respiration.

— la toux provoquée chez l'homme par l'inhalation d'aérosols d'acétylcholine et d'acide citrique.

D'autre part du point de vue purement clinique l'auteur, s'appuyant sur 35 observations personnelles, confirme les résultats observés par d'autres cliniciens :

— Le point d'attaque central de cette préparation la rend efficace dans les toux de différentes origines, mais elle apparaît insuffisante quand il existe un élément spasmodique important sur l'arbre bronchique ou lorsqu'une zone réflexogène élective est irritée de façon importante et réitérée (cas des compressions trachéo-bronchiques par exemple).

— sa tolérance apparaît excellente et en particulier elle a sur les dérivés de la Codéine l'avantage de ne déterminer aucune constipation.

— son efficacité et son innocuité lui permettent de mériter de prendre place parmi les meilleurs sédatifs employés couramment contre la toux.

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 12 Novembre 1962

VU, le Doyen :	Le Président de la Thèse :
H. HERMANN	Professeur P. GALY

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- AMEUILLE (P.). — Injection transpariétale de lipiodol dans une caverne tuberculeuse. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, pp. 791-793.
- Toux et réflexes respiratoires décapités. *Presse Médicale*, déc. 1941, n° 111-112, pp. 1381-1385.
- ARCHIBALD (D.-W.), SLIPP (L.-B.) and SHANE (S.-J.). — The evaluation of a cough suppressant : an exercise in clinical pharmacology. *The Canadian Medical Ass. J.*, mai 1959, n° 80, pp. 734-736.
- BALLENGER (S.-S.). — A study of ciliary activity in the respiratory tracts of animal. *Ann. Otol. Rhinol. and Laryngol.*, 1949, 58, pp. 351-369.
- BALLON (H.-C.). — Physiological mechanism of expectoration. *Améri. Rev. Tubercul.*, 1939, 40, pp. 1-8.
- BANYAI (A.-L.). — Cough and his managment on ederly patients. *Geriatrics*, octob. 1959, 14, pp. 621-630.
- BASABE (H.). — Valeur séméiologique et mécanisme de la toux. *Semaine Méd.*, nov. 1943, 46, pp. 1163-1167.
- BEIN (H.-J.) und BUCHER (K.). — Anästhetische Wirkung an Lungendehnungsrezeptoren und anderen nervösen Substraten. *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 1957, vol. 15, fasc. 1, pp. 55-62.
- BICKERMAN (H.-A.), BARACH (A.-R.). — The experimental production of cough in human subjects induced by citric acid aerosols. *The Am. J. of the Med. Sciences*, Philadelphie, août 1954, 228, pp. 125-235.
- BOISSIER (J.-R.), PAGNY (J.). — Action antitussive de quelques^v phénothiazines. *Thérapie*, 1960, 15, pp. 97-102.
- BORISON (H.-L.). — Electrical stimulation of the neural mechanism regulating spasmodic respiratory acts in the cat. *Amer. J. Physiology*, 1948, 154, pp. 55-62.
- BOURGEOIS (P.). — La toux. Maladies de l'appareil respiratoire. Collection médico-chirurgicale, Flammarion, pp. 269-274.
- BOYD (E.-M.). — Cough medication and antihistaminic drugs. *Canad. Med. Assoc., J.*, 1952, 67, pp. 289-292.

- BRUN (J.), KALB (J.-C.), GARDÈRE (J.). — Le syndrome de broncho-plégie œdémateuse chez les insuffisants respiratoires chroniques. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1960, vol. 9, n° 7, pp. 379-390.
- BUCHER (K.), JACOT (C.). — Zum Mechanismus des Hustens. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1951, 9, pp. 454-462.
- BUCHER (K.). — « Möglichkeiten der Hustenstillung ». *Schweiz. Med. Wochenschrift*. 1957, n° 34, pp. 1087-1089.
- Pathophysiology and pharmacology of cough. *Pharmacological Rev.*, 1958, 10, pp. 43-58.
- CELICE (J.). — Les médications actuelles de la toux. *Revue du Practicien*, décemb. 1959, vol. 9, n° 33, pp. 3577-3583.
- CHAKRAVARTY (N.-K.), MATALLANA (A.), JENSEN (R.), BORISON (H.-L.). — Central effects of antitussive drugs on cough and respiration. *J. Pharmacol.*, 1956, 117, pp. 127-135.
- CHARLIER (R.), WANDERMISSEN (L.). — Etude du bronchospasme. *Arch. Int. Physiol.*, 1954, 62, pp. 433-438.
- CONGRÈS. — 6^e Congrès International de Thérapeutique. Strasbourg. Les antitussifs, 2 octobre 1959. Union Intern. Thérap.
- BOISSIER (J.-R.) (Paris). — Etude expérimentale des antitussifs.
- DOMENJOZ (R.) (Bonn). — Considérations générales sur le mécanisme de la toux.
- FRIEBEL (H.) (Bonn). — Relations entre propriétés antitussives et autres effets centraux.
- GORDONOFF (T.) (Berne). — Expectorants et antitussiques.
- GROSS (A.), LEBON (P.) et CAZALIS (J.-P.) (Alger). — Etude expérimentale chez le chien chloralosé de l'action antitussive d'un antihistaminique de synthèse.
- LA BARRE (J.) et PLISNIER (H.) (Bruxelles). — Etude expérimentale à propos des propriétés antitussigènes du chlorhydrate de narcotine.
- MERCIER (F.), MOUSSERON (M.), GAVEND (M.-R.) et ETZENSPERGER (P.) (Marseille). — Recherches sur l'activité antitussive expérimentale dans la série des Aryloxy cyclohexanones.
- MERCIER (F.), LESOBRE (R.), ETZENSPERGER (P.) et ROMAIN (M.). — Etude expérimentale et clinique d'une association antitussive et antispasmodique.
- PHILIPPOT (E.) et DALLEMAGNE (M.-J.) (Liège). — Essai de classification des antitussifs.
- PIERI (J.) et CASALONGA (J.) (Marseille). — Le traitement des toux rebelles par le blocage novocaïnique transbronchique du pneumogastrique.

- CURRENS (J.-H.), WHITE (P.-D.). — Cough as a symptom of cardiovascular diseases. *Ann. Inter. Med.*, 1956, 30, pp. 528-543.
- DAWES (G.-S.), COMROE (J.-H.). — Chemoreflexes from the heart and lungs. *Physiol. Review*, 1954, 34, pp. 167-201.
- DELORE (P.), COUDERT (J.), DUMONT (M.). — Recherches sur la médication expectorante. *Lyon Méd.*, 1939, 163, pp. 395-398.
- DUBOUCHET (N.), LEBRIGAND (J.). — La toux. Anesthésie et réanimation. Col. Méd. Chir., Flammarion, pp. 48-51 et 700.
- FÉNICHÉL (O.). — Psychopathologie de la toux. *Psychosom. Med.*, avril 1943, 5, pp. 181-184.
- FRIEBEL (H.). — Über den Hustenreflex und seine Dämpfung durch zentral wirkende pharmaka. *Klinische Wschr.* 38, juillet 1960, pp. 621-626.
- GOODMAN (L.-S.), GILMAN (J.). — The pharmacological basis of therapeutics. Codéine, héroïne, morphine in cough, pp. 220-238. The Mc Millan, Co, édit. New-York, 1955.
- GORDONOFF (T.). — Les nouveaux médicaments de la toux. *Méd. et Hygiène*, 30 mars 1960, 459, pp. 225-226.
- GRAHAM (H.). — Cough suppressants. *Practitioner*, sept. 1959, 183, pp. 344-350.
- GRAVENSTEIN (J.-S.), DEVLOO (R.-A.), BEECHER (H.-K.). — Effects of antitussive agents on experimental and pathological cough in man. *J. of Appl. Physiol.*, sept. 1954, vol. 7, n° 2, pp. 119-139.
- GREISHEMER (E.-M.). — The mechanism of cough, a review. *J. Amer. Med. Wom. Ass.*, déc. 1960 15, pp. 1165-1168.
- GROSS (A.), LEBON (P.). — Action de la morphine et de la chlorpromazine sur la toux expérimentale provoquée chez le chien par excitation faradique, sous bronchoscopie, de l'épéron trachéal. *Société Française de Thér. et de Pharmaco.* Séance du 19 nov. 1958.
- HAMILTON (W.-F.), WOODBURY (R.-A.), HARPER (H.-T.). — Arterial cerebro-spinal and venous pressures in man during cough and strain. *Amer. J. Physiol.*, 1944, 141, pp. 42-50.
- HAZARD (J.), BOISSIER (J.-R.). — Pharmacologie. Antitussifs. *Gazette Médicale de France*, 1960, vol. 6, n° 1, pp. 1351-1353.
- HYLAN (J.), BICKERMAN (H.-A.). — Etude sur l'évaluation des agents antitussifs en employant la toux induite expérimentalement sur des sujets humains. *Clin. Pharma. Thérap.*, 1960, vol. 1, n° 1, pp. 180-192.
- JIMENEZ-VARGAS (J.), MOURIZ (A.), SARRIA (J.). — Cough and bronchial constriction. *Rev. Es. Fisiol.*, 1960, 16, pp. 67-68.
- KASE (Y.). — New methods of estimating cough depressing action. *Nippon Yakuruguku Zassi*, 1953, 2, pp. 7-13.

- KERR (A.), DERBES (V.-S.). — The syndrome of cough syncope. *Ann. Inter. Med.*, 1953, 39, pp. 1240-1253.
- KLASSEN (K.-P.), MORTON (D.-R.), CURTIS (G.-M.). — The clinical physiology of the human bronchi, the effect of vagus section on the cough reflexe, bronchial caliber and clearance of bronchial secretions. *Surgery*, 1951, 29, pp. 483-490.
- KROEFLI (P.). — Über das Verhalten einiger Atmungsgrößen beim Husten. *Helv. Physiol. Acta*, 1950, 8, pp. 33-43.
- LA BARRE (J.). — Antitussigènes. *Pharmacodynamie biochimique*. Masson, édit., pp. 943-949.
- LAGÈZE (P.), TOURAINE (R.), RIFFAT (G.). — Fracture de côte par la toux. *Lyon Médical*, 1953, 26, pp. 489-491.
- LAGÈZE (P.). — L'insuffisance respiratoire chronique et son traitement. *La Presse Thermale et Climatique*, 92, janv.-fév. 1955, pp. 10.
- LAMOTTE. — Introduction à la biologie quantitative. Paris, Masson, 1948.
- LANZ (U. VON). — Zum Mechanismus der Headschen Trachealverschlussreaktion. *Helv. Physiol. Acta*, 10, pp. 62-67, 1952.
- LAURENT (P.), RODIER (P.). — La toux des opérés. *La Gazette des Hôpitaux*, mai 1956, 14, pp. 1-4.
- LEBON (P.). — Physiopathologie de la toux. *J. Français d'O.R.L. et Chir. Maxillo-Faciale*. 6, pp. 1070, nov. 1957.
- LIBAL (H.). — Erprobung eines neuen Hustenmittels unter Verwendung des vergleichenden doppelten Blindversuchs. *Med. Welt.*, n° 7, 1960, p. 383 ; analyse de Medizinische Klinik, 55, pp. 31-32, avril 1960.
- LOSSE (F.-W.). — Hustenstillung in der Praxis. *Der Landarzt*, 1960, vol. 36, n° 32, pp. 1188-1190.
- MAY (A.-J.), WIDDICOMBE (J.-G.). — Depression of the cough reflexe by pentobarbitone and some opium derivate. *British J. Pharmacol.*, 1954, 9, pp. 335-340.
- MEIER (R. Von) und BUCHER (K.). — Über atmungsregulierende systeme im Pons. *Helv. Phys. Acta*, 1944, vol. 2, fasc. I, pp. 35-52.
- Mc INTOSH (H.-D.), ESTES (E.-H.), WARREN (J.-V.). — The mechanism of cough syncope. *Ann. Heart. J.*, 1956, 52, pp. 70-74.
- MIRABEL (Fl.). — Contribution à l'étude de l'effet tussigène des aérosols acétylcholiniques chez les sujets justiciables d'une intervention chirurgicale thoracique. *Thèse*, Paris, 1956.
- MOHAMED EL HEDI BEN NEFISSA. — Exposé analytique des méthodes d'étude des sédatifs de la toux. La toux acétylcholinique. *Thèse*, Paris, 1955.

- MORUZZI (G.). — Quelques progrès récents dans la physiologie de la formation réticulée, pp. 235-248 in Alajouanine T. Les grandes activités du lobe temporal. Paris, Masson, 1955, VI.
- MUELLER (B.). — Mechanismus des Hustens. *Helv. Physio. Acta*, 1954, 12, pp. 137-146.
- PALEY (P.-Y.). — « Qu'est-ce que la toux ? ». *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, avril 1954, n° 26, pp. 1648-1650.
- La sécrétion trachéobronchique et sa pathologie. *Thèse*. Paris, 1946.
- PLISNIER (H.). — Etude comparative de l'action des dérivés de l'opium et des diverses substances synthétiques à effet non morphinique sur le mécanisme de la toux, sur le bronchospasme et sur la sécrétion bronchique. *Thèse d'agrégation*, Bruxelles, 1957.
- Etude comparative de l'action antitussigène des différents dérivés opiacés et synthétiques par rapport à celle du phosphate de codéine. *Thérapie*, 1954, 9, pp. 737-750.
- POLICARD (A.) et GALY (P.). — « La Plèvre, mécanismes normaux et pathologiques ». Paris, Masson, 1942, In 8°.
- « Les bronches, structures et mécanismes à l'état normal et pathologique ». Paris, Masson, 1945. In. 8°.
- POLICARD (A.). — Le Poumon, structures et mécanismes à l'état normal et pathologique. 2° édition. Paris, Masson et Cie, 1955, In. 8°.
- Précis d'histologie physiologique. Chap. VI : l'appareil respiratoire, pp. 500.
- RIENZO (P. Di). — Physiopathologie de la toux. *Fortschr. auf dem Gebiete Röntgenst. und Röntgenp.*, 1953, 78, pp. 1-14, 79, pp. 187-192.
- ROLLIN (G.). — Essai de traitement des toux spasmodiques par un nouvel antispasmodique de synthèse : la dihexyverine. *Ouest Médical*, juin 1956, n° 11, pp. 419-421.
- ROSSI (G.-F.), ZANCHETTI (A.). — The brain stem reticular Formation anatomy and physiology. *Arch. Italiennes de Biologie*, tome 95, 1957.
- SEBRUYNS (M.). — L'histophysiologie et le traitement moderne de la toux. *Nouveautés médicales*, déc. 1955, vol 4, n° 12, pp. 563-566.
- SHARPEY, SCHAFFER (E.-P.). — Effect of coughing in intrathoracic pressure, arterial pressure and peripheral blood flow. *J. Physiol.*, 1953, 122, pp. 351-357.
- SHROEDER (W.). — Die Verwendung des vagusschlingenhundes für die Wertbestimmung hustenstillender Substanzen. *Arch. Exp. Path. Pharmak.*, 1951, 212, pp. 433-439.

- SILIMBANI (A.). — On experimental cough in animals and man. *Otorhinobaring*, 1960, 29, pp. 301-313.
- SOUZA (F. DE). — Problèmes psychosomatiques concernant l'appareil respiratoire. *Jor. Brasil. Psiquiat.*, 1949, 1, pp. 3-16.
- STEFKO (P.-L.). — Experimental investigation of nine antitussive drugs. *J. Pharm. Scien.*, 1961, 50, pp. 221-225.
- TIFFENEAU (R.) et DRUTEL (P.). — Les aérosols d'acétylcholine dans l'exploration fonctionnelle des poumons. *Le poumon et le cœur*. Tome XI, n° 5, mai 1955.
- TIFFENEAU. — L'épreuve de la toux acétylcholinique, critère de l'excitabilité pathologique des terminaisons sensibles du poumon. *La Semaine des Hôp. (Ann. Rech. Méd.)*, 5. oct. 1955.
- La toux expérimentale. Méthode de production. Exposé analytique. *Thérapie*, tome XI, n° 2, 1956, pp. 265-299.
 - Essais thérapeutiques des antitussifs. Principes. *Thérapie*, 1960, tome XV, pp. 90-92.
- TRAMIER (J.). — La toux et les antitussifs. *Thèse*, Lyon, 1961.
- TRENDELENBURG (U.). — Action de quelques médicaments de la toux sur le seuil d'excitabilité tussigène. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1950, 21, pp. 174-186.
- VAN DONGEN (K.), LEUSINK (H.). — The action of opium alkaloïds and expectorants on the ciliary movement in the air passages. *Arch. Inter. Pharmacod.*, 1953, 93, pp. 261-276.
- VASSELIN (M.). — Sédatifs de la toux. *La France Médicale*, mars 1960, 3, pp. 151-157.
- WEIDMANN (H.), BERDE (B.), BUCHER (K.). — Die lage der vagalen Dehnungsrezeptoren in der Lung. *Helv. Physiol. Acta*, 1953, 11, pp. 55-63.
- WEISSER (K.). — Zum mechanismus des Hustens. *Helv. Physiol. Acta*, 1949, 7, pp. 476-481.
- WIDDICOMBE (J.-G.). — Receptors in the trachea and bronchi of cat. *J. Physiol.*, 1954, 123, pp. 71-104.
- WINTER (C.-A.), FLATAKER (L.). — Antitussive compounds = testing methods and results. *J. of Pharmacol. and Exp. Ther.*, sept. 1954, 112, pp. 99-108.

Serment d'Hippocrate

Je jure par Apollon, médecin, par Esculape, par Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin que je remplirai, suivant mes forces et ma capacité, le serment et l'engagement suivants : je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours, je partagerai avec lui mon avoir et, le cas échéant, je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères, et, s'il désirent apprendre la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je ferai part des préceptes, des leçons orales et du reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître, et aux disciples liés par un engagement et un serment suivant la loi médicale, mais à nul autre. Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement, et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice. Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ; semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif. Je passerai ma vie et exercerai mon art dans l'innocence et la pureté. Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille, je la laisserai aux gens qui s'en occupent. Dans quelque maison que j'entre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrupteur, et surtout de la séduction des femmes et des garçons, libres ou esclaves. Quoi que je voie ou entende dans la société pendant l'exercice ou même hors de l'exercice de ma profession, je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué, regardant la discrétion comme un devoir en pareil cas. Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire !

TABLE DES MATIERES

PLAN	15
CHAPITRE I	17
CHAPITRE II	31
CHAPITRE III. — Action du C 10 611 Ba sur la toux provoquée chez l'homme	41
CHAPITRE IV	51
CHAPITRE V. — Observations personnelles	65
CONCLUSIONS	75
BIBLIOGRAPHIE	77
SERMENT D'HIPPOCRATE	85

